SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-041057- -00000-0000
Fecha: 2013-02-28 17:06:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: ANTICUERPOS PARA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO 3 (HER3).

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 28 de Febrero de 2013

P2013/000011

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASC

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-041057- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 17:06:22 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2013/000011**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/064407 Fecha Agosto 22, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/022814 A1 Fecha Febrero 23, 2012

(6) **Título (54)** **ANTICUERPOS PARA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO 3 (HER3).**

Clasificación Internacional (51) C07K 16/32; A61K 39/395; A61P 35/00.

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Agosto 20, 2010	61/375,408

(9) **Comprobante de pago No.** 13- **Fecha** _____

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/064407

Winfried ELIS
Lena-Christ-Strasse 48,
82152 Planegg
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Seth ETTENBERG
250 Massachusetts Avenue,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Andrew Paul GARNER
250 Massachusetts Avenue,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Británica

Nicole HAUBST
Lena-Christ-Strasse 48,
82152 Planegg
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Christian Carsten Silvester KUNZ
Lena-Christ-Strasse 48,
82152 Planegg
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Elizabeth Anne REISINGER SPRAGUE
250 Massachusetts Avenue,
Cambridge, Massachusetts 02139
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

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

4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0020753

Bogotá D.C., Febrero 28 de 2013 - 16:07:32

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181982212	28/02/2013	9.174.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	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. 13-041057- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 17:06:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

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: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1			
2	13-41057-0		
3			
4			
5			
6			
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:

1 Anexan 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-041057- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 17:06:22 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art.55 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 INVENCIÓN 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 ☐

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Miniusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

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

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin Notar

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
   .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....
   .....

Certified 24. May. 2006

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. 2'049'13'389
9. Seal / stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

Sheet No. .....

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to the international application PCT/EP2011/064407,

Novartis AG, is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

Seth ETTENBERG, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA, dated 19.08.2011
Andrew Paul GARNER, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachussetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA, dated 19.08.2011
Elizabeth Anne REISINGER SPRAGUE, Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachussetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA, dated 19.08.2011

to Novartis Institutes for Biomedical Research Inc., 250 Massachusetts Ave, Cambridge, MA 02139, USA.

an assignment from:
Novartis Institutes for Biomedical Research Inc.
to Novartis AG, dated 19.08.2011

an assignment from:

Winfried ELIS, MORPHOSYS AG, Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Planegg, Germany, dated 29.09.2011
Nicole HAUBST, MORPHOSYS AG, Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Planegg, Germany, dated 29.09.2011
Christian Carsten Silvester KUNZ, MORPHOSYS AG, Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Planegg, Germany, dated 26.09.2011

to MORPHOSYS AG, Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Planegg, Germany

an assignment from:
MORPHOSYS AG
to Novartis AG dated 15.11.2011

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 February 2012 (23.02.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/022814 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/32 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/064407

(22) International Filing Date:
22 August 2011 (22.08.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/375,408 20 August 2010 (20.08.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ELIS, Winfried** [DE/DE]; MORPHOSYS AG, Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Planegg (DE). **ETTENBERG, Seth** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachusetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **GARNER, Andrew Paul** [GB/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachussetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). **HAUBST, Nicole** [DE/DE]; MORPHOSYS AG, Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Planegg (DE). **KUNZ, Christian Carsten Silvester** [DE/DE]; MORPHOSYS AG, Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Planegg (DE). **REISINGER SPRAGUE, Elizabeth Anne** [US/US]; Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., 250 Massachussetts Avenue, Cambridge, Massachusetts 02139 (US).

(74) Agent: **VON SPRECHER, Georg**; NOVARTIS PHARMA AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (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).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

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

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

WO 2012/022814 A1

(54) **Title**: ANTIBODIES FOR EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 3 (HER3)

(57) **Abstract**: The present invention relates to antibodies or fragments thereof that target a conformational epitope of a HER receptor. In particular, the invention relates to antibodies or fragments thereof that target a conformational epitope of HER3 receptor and compositions and methods of use thereof.

ANTIBODIES FOR EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 3 (HER3)

Cross-Reference to Related Applications

This application claims priority to US provisional application number 61/375,408, filed August 20, 2010, the contents of which are included in their entirety.

Field of the Invention

This invention relates generally to antibodies or fragments thereof which interact with HER family of receptors, e.g., HER3 receptor. In particular, it relates to antibodies or fragments thereof that recognize a conformational epitope of HER receptor (e.g., HER3) comprising residues from both domains 2 and 4 resulting in inhibition of both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction. The invention also relates to antibodies and fragments thereof that bind to HER receptors (e.g., HER3 receptor) concurrently with a ligand (e.g., neuregulin), whilst preventing ligand-induced activation of signal transduction.

Background of the Invention

The human epidermal growth factor receptor 3 (ErbB3, also known as HER3) is a receptor protein tyrosine kinase and belongs to the epidermal growth factor receptor (EGFR) subfamily of receptor protein tyrosine kinases, which also includes EGFR (HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2, Neu), and HER4 (ErbB4) (Plowman *et al.*, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:4905-4909; Kraus *et al.*, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:9193-9197; and Kraus *et al.*, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:2900-2904). Like the prototypical epidermal growth factor receptor, the transmembrane receptor HER3 consists of an extracellular ligand-binding domain (ECD), a dimerization domain within the ECD, a transmembrane domain, an intracellular protein tyrosine kinase-like domain (TKD) and a C-terminal phosphorylation domain. Unlike the other HER family members, the kinase domain of HER3 displays very low intrinsic kinase activity.

The ligands neuregulin 1 (NRG) or neuregulin 2 bind to the extracellular domain of HER3 and activate receptor-mediated signaling pathway by promoting dimerization with other dimerization partners such as HER2. Heterodimerization results in activation and transphosphorylation of HER3's intracellular domain and is a means not only for signal diversification but also signal amplification. In addition, HER3 heterodimerization can also occur in the absence of activating ligands and this is commonly termed ligand-independent

HER3 activation. For example, when HER2 is expressed at high levels as a result of gene amplification (e.g. in breast, lung, ovarian or gastric cancer) spontaneous HER2/HER3 dimers can be formed. In this situation the HER2/HER3 is considered the most active ErbB signaling dimer and is therefore highly transforming.

Increased HER3 has been found in several types of cancer such as breast, lung, gastrointestinal and pancreatic cancers. Interestingly, a correlation between the expression of HER2/HER3 and the progression from a non-invasive to an invasive stage has been shown (Alimandi *et al.*, (1995) Oncogene 10:1813-1821; DeFazio *et al.*, (2000) Cancer 87:487-498; Naidu *et al.*, (1988) Br. J. Cancer 78:1385-1390). Accordingly, agents that interfere with HER3 mediated signaling are needed.

Summary of the Invention

The invention is based on the discovery of antigen binding proteins (e.g., antibodies or fragments thereof) that bind to a conformational epitope of HER3 receptor comprising amino acid residues within domain 2 and domain 4 of HER3. This binding of the antibodies or fragments thereof with domain 2 and domain 4 stabilizes the HER3 receptor in an inactive or closed conformation such that HER3 activation is inhibited. Surprisingly, binding of the antibodies or fragments thereof with this conformational epitope blocks both ligand-dependent (e.g. neuregulin) and ligand-independent HER3 signaling pathways. Furthermore, antibody mediated inhibition of ligand induced signaling occurs without blocking ligand binding (i.e. both ligand and antibody can bind HER3) presumably because HER3 cannot undergo the conformational rearrangements required for activation.

Accordingly, in one aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that binds to an inactive state of a HER receptor, wherein the antibody or fragment thereof blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction. In one embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the HER receptor in an inactive state.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER receptor, and wherein the antibody or fragment thereof blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction. In one embodiment, the antibody or fragment thereof binds to the inactive state of the HER receptor. In one embodiment, the antibody or fragment

thereof binds to the active state of the HER receptor and drives it into the inactive state. In another embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the HER receptor in the inactive state. The HER receptor is selected from the group consisting of HER1, HER2, HER3 and HER4. The antibody is selected from the group consisting of a monoclonal antibody, a polyclonal antibody, a chimeric antibody, a humanized antibody, and a synthetic antibody.

An another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER receptor, wherein binding of the antibody stabilizes the HER receptor in an inactive state, and wherein a HER ligand can concurrently bind to a ligand binding site on the HER receptor. In one embodiment, HER ligand binding to the ligand binding site fails to induce a conformational change in the HER receptor to an active state. In another embodiment, HER ligand binding to the ligand binding site fails to activate signal transduction.

In one embodiment, the HER ligand is selected from the group consisting of neuregulin 1 (NRG), neuregulin 2, neuregulin 3, neuregulin 4, betacellulin, heparin-binding epidermal growth factor, epiregulin, epidermal growth factor, amphiregulin, and transforming growth factor alpha.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER receptor, wherein binding of the antibody stabilizes the HER receptor in an inactive state such that the HER receptor fails to dimerize with a co-receptor to form a receptor-receptor complex. The failure to form a receptor-receptor complex prevents activation of both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER receptor, wherein binding of the antibody to the HER receptor allows dimerization with a co-receptor to form an inactive receptor-receptor complex. The formation of the inactive receptor-receptor complex prevents activation of ligand-independent signal transduction.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that binds to an inactive conformation of a HER3 receptor, wherein the antibody blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction. In one embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, and wherein the antibody or fragment thereof blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction. In one embodiment, the antibody or fragment thereof binds to the inactive state of the HER3 receptor. In another embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in the inactive state. The antibody is selected from the group consisting of a monoclonal antibody, a polyclonal antibody, a chimeric antibody, a humanized antibody, and a synthetic antibody.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, wherein binding of the antibody stabilizes the HER3 receptor in an inactive state, and wherein a HER3 ligand can concurrently bind to a ligand binding site on the HER3 receptor. In one embodiment, HER3 ligand binding to the ligand binding site fails to induce a conformational change in the HER3 receptor to an active state. In another embodiment, HER3 ligand binding to the ligand binding site fails to activate signal transduction. In one embodiment, the HER3 ligand is selected from the group consisting of neuregulin 1 (NRG), neuregulin 2, betacellulin, heparin-binding epidermal growth factor, and epiregulin.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, and wherein the antibody or fragment thereof blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction. In one embodiment, the antibody or fragment thereof binds to the inactive state of the HER3 receptor. In another embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that binds a conformational epitope of HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises

amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, wherein domain 2 comprises a dimerization loop, and wherein the antibody or fragment blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction. In one embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state. In one embodiment, the conformational epitope comprises amino acid residues 265-277, 315 (of domain 2), 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (of domain 4) or a subset thereof. In one embodiment, the VH of the antibody or fragment thereof binds to at least one of the following HER3 residues: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. In one embodiment, the VL of the antibody or fragment thereof binds to at least one of the following HER3 residues: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of first HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the first HER receptor, wherein binding of the antibody or fragment thereof to the first HER receptor in the absence of a HER receptor ligand reduces ligand-independent formation of a first HER receptor-second HER receptor protein complex in a cell which expresses first HER receptor and second HER receptor. In one embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the first HER receptor in an inactive state such that the first HER receptor fails to dimerize with the second HER receptor to form a first HER receptor-second HER receptor protein complex. In one embodiment, the failure to form a first HER receptor-second HER receptor protein complex prevents activation of signal transduction. In one embodiment, the first HER is selected from the group consisting of HER1, HER2, HER3, and HER4. In one embodiment, the second HER is selected from the group consisting of HER1, HER2, HER3, and HER4.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of HER3, wherein binding of the antibody or fragment thereof to the HER3 receptor in the absence of a HER3 ligand reduces ligand-independent formation of a HER2-HER3 protein complex in a cell which expresses HER2 and HER3. In one embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state such that the HER3 receptor fails to dimerize with the HER2 receptor to form a HER2-HER3 protein complex. In one embodiment, the failure to

form a HER2-HER3 protein complex prevents activation of signal transduction. In one embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes HER3 receptor in inactive state such that the HER3 receptor can still dimerize with HER2 but forms an inactive HER2-HER3 protein complex. In one embodiment, the formation of an inactive HER2-HER3 protein complex prevents activation of signal transduction.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of first HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the first HER receptor, wherein binding of the antibody or fragment thereof to the first HER receptor in the presence of a HER ligand reduces ligand-dependent formation of a first HER receptor-second HER receptor protein complex in a cell which expresses first HER receptor and second HER receptor. In one embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the first HER receptor in an inactive state such that the HER receptor fails to dimerize with the second HER receptor in the presence of a first HER ligand to form a first HER receptor- second HER receptor protein complex. In one embodiment, the failure to form a first HER receptor-second HER receptor protein complex prevents activation of signal transduction. In one embodiment, the HER ligand is selected from the group consisting of neuregulin 1 (NRG), neuregulin 2, neuregulin 3, neuregulin 4, betacellulin, heparin-binding epidermal growth factor, epiregulin, epidermal growth factor, amphiregulin, and transforming growth factor alpha. In one embodiment, the first HER is selected from the group consisting of HER1, HER2, HER3, and HER4. In one embodiment, the second HER is selected from the group consisting of HER1, HER2, HER3, and HER4.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of HER3, wherein binding of the antibody or fragment thereof to the HER3 receptor in the presence of a HER3 ligand reduces ligand-dependent formation of a HER2-HER3 protein complex in a cell which expresses HER2 and HER3. The ligand is selected from the group consisting of neuregulin 1 (NRG), and neuregulin 2. In one embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state such that the HER3 receptor fails to dimerize with the HER2 receptor in the presence of a HER3 ligand to form a HER2-HER3 protein complex. In one embodiment, the failure to form a HER2-HER3 protein complex prevents activation of signal transduction.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of HER3, and wherein the antibody or fragment thereof inhibits phosphorylation of HER3 as assessed by HER3 ligand-independent phosphorylation assay. In one embodiment, the HER3 ligand-independent phosphorylation assay uses HER2 amplified cells, wherein the HER2 amplified cells are SK-Br-3 cells.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of HER3, and wherein the antibody or fragment thereof inhibits phosphorylation of HER3 as assessed by HER3 ligand-dependent phosphorylation assay. In one embodiment, the HER3 ligand-dependent phosphorylation assay uses MCF7 cells stimulated with neuregulin (NRG).

In another aspect, the invention pertains isolated antibody or fragment thereof to a HER3 receptor, having a dissociation (K_D) of at least 1 x 10^7 M^{-1}, 10^8 M^{-1}, 10^9 M^{-1}, 10^{10} M^{-1}, 10^{11} M^{-1}, 10^{12} M^{-1}, 10^{13} M^{-1}. In one embodiment, the antibody or fragment thereof inhibits phosphorylation of HER3 as measured by in vitro binding to human HER3 in a phosphorylation assay selected from the group consisting of phospho-HER3 and phospho-Akt.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor, that cross competes with an antibody described in Table 1; an antibody or fragment thereof that interacts with (e.g., by binding, steric hindrance, stabilizing/destabilizing, spatial distribution) the same epitope as an antibody described in Table 1. In one embodiment, the antibody or fragment thereof is a monoclonal antibody. In another embodiment, the antibody or fragment thereof is a human or humanized antibody. In another embodiment, the antibody or fragment thereof is a chimeric antibody. In one embodiment, the antibody or fragment thereof comprises a human heavy chain constant region and a human light chain constant region. In one embodiment, the antibody or fragment thereof is a single chain antibody. In another embodiment, the antibody or fragment thereof is a Fab fragment. In yet another embodiment, the antibody or fragment thereof is a scFv. In one embodiment, the antibody or fragment thereof binds to both human HER3 and cynomologus HER3. In one embodiment, the antibody or fragment thereof is an IgG isotype. In another embodiment, the antibody or

fragment thereof comprises a framework in which amino acids have been substituted into the antibody framework from the respective human VH or VL germline sequences.

In one aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 comprising 1, 2, 3, 4, 5, or 6 CDRs calculated by Kabat or Chothia of any of the antibodies in Table 1.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor comprising a heavy chain CDR3 selected from the group consisting of SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 346, and SEQ ID NO: 364.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 15 and a VL comprising SEQ ID NO: 14, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 33 and a VL comprising SEQ ID NO: 32, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 51 and a VL comprising SEQ ID NO: 50, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 69 and a VL comprising SEQ ID NO: 68, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 87 and a VL comprising SEQ ID NO: 86, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 105 and a VL comprising SEQ ID NO: 104, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 123 and a VL comprising SEQ ID NO: 122, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 141 and a VL comprising SEQ ID NO: 140, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 159 and a VL comprising SEQ ID NO: 158, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 177 and a VL comprising SEQ ID NO: 176, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 195 and a VL comprising SEQ ID NO: 194, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 213 and a VL comprising SEQ ID NO: 212, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 231 and a VL comprising SEQ ID NO: 230, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 249 and a VL comprising SEQ ID NO: 248, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 267 and a VL comprising SEQ ID NO: 266, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 285 and a VL comprising SEQ ID NO: 284, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 303 and a VL comprising SEQ ID NO: 302, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 321 and a VL comprising SEQ ID NO: 320, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 339 and a VL comprising SEQ ID NO: 338, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 357 and a VL comprising SEQ ID NO: 356, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 375 and a VL comprising SEQ ID NO: 374, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof comprising a variable heavy chain sequence having SEQ ID NO: 493.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof comprising a variable light chain sequence having SEQ ID NO: 494.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof comprising a variable heavy chain sequence having SEQ ID NO: 493 and a variable light chain sequence having SEQ ID NO: 494.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor with a variant heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2, and CDR3, wherein variant has at least one to four amino acid changes in one of CDR1, CDR2, or CDR3.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 2; CDR2 of SEQ ID NO: 3; CDR3 of SEQ ID NO: 4; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 5; CDR2 of SEQ ID NO: 6; and CDR3 of SEQ ID NO: 7.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 20; CDR2 of SEQ ID NO: 21; CDR3 of SEQ ID NO: 22; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 23; CDR2 of SEQ ID NO: 24; and CDR3 of SEQ ID NO: 25.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 38; CDR2 of SEQ ID NO: 39; CDR3 of SEQ ID NO: 40; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 41; CDR2 of SEQ ID NO: 42; and CDR3 of SEQ ID NO: 43.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 56; CDR2 of SEQ ID NO: 57; CDR3 of SEQ ID NO: 58; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 59; CDR2 of SEQ ID NO: 60; and CDR3 of SEQ ID NO: 61.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 74; CDR2 of SEQ ID NO: 75; CDR3 of SEQ ID NO: 76; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 77; CDR2 of SEQ ID NO: 78; and CDR3 of SEQ ID NO: 79.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 92; CDR2 of SEQ ID NO: 93; CDR3 of SEQ ID NO: 94; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 95; CDR2 of SEQ ID NO: 96; and CDR3 of SEQ ID NO: 97.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 110; CDR2 of SEQ ID NO: 111; CDR3 of SEQ ID NO: 112; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 113; CDR2 of SEQ ID NO: 114; and CDR3 of SEQ ID NO: 115.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 128; CDR2 of SEQ ID NO: 129; CDR3 of SEQ ID NO: 130; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 131; CDR2 of SEQ ID NO: 132; and CDR3 of SEQ ID NO: 133.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 146; CDR2 of SEQ ID NO:

147; CDR3 of SEQ ID NO: 148; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 149; CDR2 of SEQ ID NO: 150; and CDR3 of SEQ ID NO: 151.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 164; CDR2 of SEQ ID NO: 165; CDR3 of SEQ ID NO: 166; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 167; CDR2 of SEQ ID NO: 168; and CDR3 of SEQ ID NO: 169.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 182; CDR2 of SEQ ID NO: 183; CDR3 of SEQ ID NO: 184; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 185; CDR2 of SEQ ID NO: 186; and CDR3 of SEQ ID NO: 187.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 200; CDR2 of SEQ ID NO: 201; CDR3 of SEQ ID NO: 202; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 203; CDR2 of SEQ ID NO: 204; and CDR3 of SEQ ID NO: 205.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 218; CDR2 of SEQ ID NO: 219; CDR3 of SEQ ID NO: 220; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 221; CDR2 of SEQ ID NO: 222; and CDR3 of SEQ ID NO: 223.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 236; CDR2 of SEQ ID NO: 237; CDR3 of SEQ ID NO: 238; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 239; CDR2 of SEQ ID NO: 240; and CDR3 of SEQ ID NO: 241.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 254; CDR2 of SEQ ID NO: 255; CDR3 of SEQ ID NO: 256; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 257; CDR2 of SEQ ID NO: 258; and CDR3 of SEQ ID NO: 259.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 272; CDR2 of SEQ ID NO: 273; CDR3 of SEQ ID NO: 274; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 275; CDR2 of SEQ ID NO: 276; and CDR3 of SEQ ID NO: 277.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 290; CDR2 of SEQ ID NO: 291; CDR3 of SEQ ID NO: 292; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 293; CDR2 of SEQ ID NO: 294; and CDR3 of SEQ ID NO: 295.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 308; CDR2 of SEQ ID NO: 309; CDR3 of SEQ ID NO: 310; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 311; CDR2 of SEQ ID NO: 312; and CDR3 of SEQ ID NO: 313.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 326; CDR2 of SEQ ID NO: 327; CDR3 of SEQ ID NO: 328; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 329; CDR2 of SEQ ID NO: 330; and CDR3 of SEQ ID NO: 331.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 344; CDR2 of SEQ ID NO: 345; CDR3 of SEQ ID NO: 346; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 347; CDR2 of SEQ ID NO: 348; and CDR3 of SEQ ID NO: 349.

In another aspect, the invention pertains to an isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 362; CDR2 of SEQ ID NO: 363; CDR3 of SEQ ID NO: 364; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 365; CDR2 of SEQ ID NO: 366; and CDR3 of SEQ ID NO: 367.

In one embodiment, the fragment of an antibody binds to HER3 is selected from the group consisting of Fab, $F(ab_2)$', $F(ab)_2$', scFv, VHH, VH, VL, dAbs.

In another aspect, the invention pertains to a pharmaceutical composition comprising an antibody or fragment and a pharmaceutically acceptable carrier. In one embodiment, the pharmaceutical composition further comprising an additional therapeutic agent, such as an antibody, a small molecule, an mTOR inhibitor or a PI3Kinase inhibitor. In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises the antibody or fragment thereof of the invention and a HER1 inhibitor including, but is not limited to, Matuzumab (EMD72000), Erbitux®/Cetuximab, Vectibix® /Panitumumab, mAb 806, Nimotuzumab, Iressa® /Gefitinib, CI-1033 (PD183805), Lapatinib (GW-572016), Tykerb® /Lapatinib Ditosylate, Tarceva® / Erlotinib HCL (OSI-774), PKI-166, and Tovok®.

In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises the antibody or fragment thereof of the invention and a HER2 inhibitor including, but is not limited to, Pertuzumab, Trastuzumab, MM-111, neratinib, lapatinib or lapatinib ditosylate /Tykerb®.

In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises the antibody or fragment thereof of the invention and a HER3 inhibitor including, but is not limited to, MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV-203(Aveo), MEHD7945A (Genentech); small molecules that inhibit HER3.

In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises the antibody or fragment thereof of the invention and a HER4 inhibitor.

In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises the antibody or fragment thereof of the invention and a PI3 kinase inhibitor including, but is not limited to, GDC 0941 BEZ235, BMK120 and BYL719.

In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises the antibody or fragment thereof of the invention and a mTOR inhibitor including, but is not limited to, Temsirolimus/Torisel®, ridaforolimus / Deforolimus, AP23573, MK8669, everolimus /Affinitor®. In another aspect, the invention pertains to a method of treating a cancer comprising selecting a subject having an HER3 expressing cancer, administering to the subject an effective amount of a composition comprising an antibody or fragment thereof selected from any one of the previous claims. In one embodiment, the subject is a human.

In another aspect, the invention pertains to a method of treating a cancer comprising selecting a subject having an HER3 expressing cancer, administering to the subject an effective amount of a composition comprising an antibody or fragment thereof selected from any one of the previous claims, wherein the cancer is selected from the group consisting of breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, multiple myeloma, ovarian cancer, liver cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, osteosarcoma, squamous cell carcinoma, peripheral nerve sheath tumors, schwannoma, head and neck cancer, bladder cancer, esophageal cancer, glioblastoma, clear cell sarcoma of soft tissue, malignant mesothelioma, neurofibromatosis, renal cancer, melanoma. In one embodiment, the cancer is breast cancer.

In another aspect, the invention pertains to a method of treating a cancer comprising selecting a subject having an HER3 expressing cancer, administering to said subject an effective

amount of a composition comprising an a combination of antibodies or fragments thereof disclosed in Table 1 that binds to HER3.

In another aspect, the invention pertains to a method of treating a cancer comprising selecting a subject having an HER3 expressing cancer, administering to said subject an effective amount of a composition comprising an antibody or fragment thereof that binds to HER3 and inhibits HER3 ligand-dependent signal transduction and ligand-independent signal transduction.

In another aspect, the invention pertains to use of an antibody or fragment thereof of any one of the previous claims in the manufacture of a medicament for the treatment of a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway selected from the group consisting of breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, multiple myeloma, ovarian cancer, liver cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, osteosarcoma, squamous cell carcinoma, peripheral nerve sheath tumors, schwannoma, head and neck cancer, bladder cancer, esophageal cancer, glioblastoma, clear cell sarcoma of soft tissue, malignant mesothelioma, neurofibromatosis, renal cancer, and melanoma.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 15 and VL of SEQ ID NO: 14 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 33 and VL of SEQ ID NO: 32 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 51 and VL of SEQ ID NO: 50 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 69 and VL of SEQ ID NO: 68 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 87 and VL of SEQ ID NO: 86 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 105 and VL of SEQ ID NO: 104 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 123 and VL of SEQ ID NO: 122 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 141 and VL of SEQ ID NO: 140 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 151 and VL of SEQ ID NO: 158 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 177 and VL of SEQ ID NO: 176 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 195 and VL of SEQ ID NO: 194 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 213 and VL of SEQ ID NO: 212 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 231 and VL of SEQ ID NO: 230 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 249 and VL of SEQ ID NO: 248 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 267 and VL of SEQ ID NO: 266 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 285 and VL of SEQ ID NO: 284 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 303 and VL of SEQ ID NO: 302 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 321 and VL of SEQ ID NO: 320 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 339 and VL of SEQ ID NO: 338 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 357 and VL of SEQ ID NO: 356 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 375 and VL of SEQ ID NO: 374 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 15 and VL of SEQ ID NO: 14 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 33 and VL of SEQ ID NO: 32 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 51 and VL of SEQ ID NO: 50 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 69 and VL of SEQ ID NO: 68 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 87 and VL of SEQ ID NO: 86 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 105 and VL of SEQ ID NO: 104 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 123 and VL of SEQ ID NO: 122 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 141 and VL of SEQ ID NO: 140 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 159 and VL of SEQ ID NO: 158 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 177 and VL of SEQ ID NO: 176 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 195 and VL of SEQ ID NO: 194 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 213 and VL of SEQ ID NO: 212 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 231 and VL of SEQ ID NO: 230 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 249 and VL of SEQ ID NO: 248 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 267 and VL of SEQ ID NO: 266 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 285 and VL of SEQ ID NO: 284 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 303 and VL of SEQ ID NO: 302 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 321 and VL of SEQ ID NO: 320 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 339 and VL of SEQ ID NO: 338 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 357 and VL of SEQ ID NO: 356 for use as a medicament.

In another aspect, the invention pertains to an antibody having VH of SEQ ID NO: 375 and VL of SEQ ID NO: 374 for use as a medicament.

Brief Description of Figures

Figure 1: Representative MOR10701 SET curves obtained with human, mouse, rat and cyno HER3

Figure 2: SK-Br-3 cell binding determination by FACS titration

Figure 3: HER3 domain binding ELISA

Figure 4: Hydrogen deuterium exchange epitope mapping. A) HER3 ECD peptides recovered following HDX-MS analysis are indicated by dashed lines. Potential N-linked glycosylation sites are highlighted. B) The relative degree of deuteration observed in peptides identified by MS. C) Protected residues mapped onto the published HER3 crystal structure.

Figure 5: A) Surface representation of the HER3/MOR09823 and HER3/ MOR09825 x-ray crystal structures. HER3 (in lighter gray) is in the closed conformation, and MOR09823 or MOR09825 (in darkest gray) bind to both domains 2 and 4. B). Surface view of HER3 from the HER3/MOR09823 structure shown in a similar orientation as (A). MOR09823 was omitted for clarity. C) HER3/MOR09823 structure illustrated as a ribbon structure, viewed at a 90° rotation from panels (A), (B) and (D). D) A ribbon representation of the inactive HER3 conformation recognized by MOR09823 Fab with a close up view of the domain 2/domain 4 interface, highlighting the HER3 residues that are within 5Å of the Fab. E) Mutant HER3/ MOR10703 binding determination by ELISA titration.

Figure 6: Inhibition of ligand induced (A) or ligand-independent (B) HER3 phosphorylation.

Figure 7: Inhibition of HER3 dependent downstream signaling pathways in *HER2* amplified cell lines.

Figure 8: The impact of HER3 inhibition upon cell growth in A) BT-474 and B) neuregulin stimulated MCF7 cells.

Figure 9: The effect of MOR09823 and MOR09825 upon neuregulin binding to MCF7 cells.

Figure 10: Impact of MOR09823 binding upon HER3/ neuregulin complex formation as assessed by Biacore™. No antibody (black bars), MOR09823 (white bars), 105.5 (grey) & control IgG (striped bars).

Figure 11: MOR09823 mediated inhibition of (A) ligand independent (BT-474) and (B) ligand dependent (BxPC3) HER3 signaling *in vivo*.

Figure 12: The impact of MOR10701 and MOR10703 upon BT-474 tumor growth.

Figure 13: The impact of MOR10701 and MOR10703 upon BxPC3 tumor growth.

Figure 14: MOR10703 *in vitro* drug combination isobolograms (A) MOR09823/ trastuzumab, (B) MOR09823/ lapatinib, (C) MOR10703/ BEZ235, (D) MOR10703/ BKM120, (E) MOR10703/ BYL719, (F) MOR10703/ RAD001, (G) MOR10703/ cetuximab and (H) MOR10703/ erlotinib.

Figure 15: MOR10701 or MOR10703 *in vivo* combinations with (A) trastuzumab and (B) erlotinib in BT-474 and L3.3.

Detailed Description of the Invention

Definitions

In order that the present invention may be more readily understood, certain terms are first defined. Additional definitions are set forth throughout the detailed description.

The phrase "signal transduction" or "signaling activity" as used herein refers to a biochemical causal relationship generally initiated by a protein-protein interaction such as binding of a growth factor to a receptor, resulting in transmission of a signal from one portion of a cell to another portion of a cell. For HER3, the transmission involves specific phosphorylation of one or more tyrosine, serine, or threonine residues on one or more proteins in the series of reactions causing signal transduction. Penultimate processes typically include nuclear events, resulting in a change in gene expression.

A "HER receptor" is a receptor protein tyrosine kinase which belongs to the HER receptor family and includes EGFR, HER2, HER3 and HER4 receptors and other members of this family to be identified in the future. The HER receptor will generally comprise an extracellular domain, which may bind an HER ligand; a lipophilic transmembrane domain; a conserved intracellular tyrosine kinase domain; and a carboxyl-terminal signaling domain harboring several tyrosine residues which can be phosphorylated. Preferably the HER receptor is native sequence human HER receptor.

The terms "HER1," "ErbB1," "epidermal growth factor receptor" and "EGFR" are used interchangeably herein and refer to EGFR as disclosed, for example, in Carpenter *et al.* Ann. Rev. Biochem. 56:881-914 (1987), including naturally occurring mutant forms thereof (e.g. a deletion mutant EGFR as in Humphrey *et al.*, (1990) PNAS (USA) 87:4207-4211). erbB1 refers to the gene encoding the EGFR protein product.

The terms "HER2" and "ErbB2" and are used interchangeably herein and refer to human HER2 protein described, for example, in Semba *et al.*, (1985) PNAS (USA) 82:6497-6501 and Yamamoto *et al.*(1986) Nature 319:230-234 (Genebank accession number X03363). The term "erbB2" refers to the gene encoding human ErbB2 and "neu"refers to the-gene encoding rat $p185^{neu}$.

The terms "HER4" and "ErbB4" herein refer to the receptor polypeptide as disclosed, for example, in EP Pat Appln No 599,274; Plowman *et al.*, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:1746-1750; and Plowman *et al.*, (1993) Nature, 366:473-475, including isoforms thereof, e.g., as disclosed in WO99/19488, published Apr. 22, 1999.

The term "HER3" or "HER3 receptor" also known as "ErbB3" as used herein refers to mammalian HER3 protein and "her3" or "erbB3" refers to mammalian her3 gene. The preferred HER3 protein is human HER3 protein present in the cell membrane of a cell. The human her3 gene is described in U.S. Pat. No. 5,480,968 and Plowman *et al.*, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:4905-4909.

Human HER3 as defined in Accession No. NP_001973 (human), and represented below as SEQ ID NO: 1. All nomenclature is for full length, immature HER3 (amino acids 1-1342). The immature HER3 is cleaved between positions 19 and 20, resulting in the mature HER3 protein (20-1342 amino acids).

mrandalqvl gllfslargs evgnsqavcp gtlnglsvtg daenqyqtly klyercevvm

gnleivltgh nadlsflqwi revtgyvlva mnefstlplp nlrvvrgtqv ydgkfaifvm

lnyntnssha lrqlrltqlt eilsggvyie kndklchmdt idwrdivrdr daeivvkdng

rscppchevc kgrcwgpgse dcqtltktic apqcnghcfg pnpnqcchde caggcsgpqd

tdcfacrhfn dsgacvprcp qplvynkltf qlepnphtky qyggvcvasc phnfvvdqts

cvracppdkm evdknglkmc epcgglcpka cegtgsgsrf qtvdssnidg fvnctkilgn ldflitglng dpwhkipald peklnvfrtv reitgylniq swpphmhnfs vfsnlttigg rslynrgfsl limknlnvts lgfrslkeis agriyisanr qlcyhhslnw tkvlrgptee rldikhnrpr rdcvaegkvc dplcssggcw gpgpgqclsc rnysrggvcv thcnflngep refaheaecf schpecqpme gtatcngsgs dtcaqcahfr dgphcvsscp hgvlgakgpi ykypdvqnec rpchenctqg ckgpelqdcl gqtlvligkt hltmaltvia glvvifmmlg gtflywrgrr iqnkramrry lergesiepl dpsekankvl arifketelr klkvlgsgvf gtvhkgvwip egesikipvc ikviedksgr qsfqavtdhm laigsldhah ivrllglcpg sslqlvtqyl plgslldhvr qhrgalgpql llnwgvqiak gmyyleehgm vhrnlaarnv llkspsqvqv adfgvadllp pddkqllyse aktpikwmal esihfgkyth qsdvwsygvt vwelmtfgae pyaglrlaev pdllekgerl aqpqictidv ymvmvkcwmi denirptfke laneftrmar dpprylvikr esgpgiapgp ephgltnkkl eevelepeld ldldleaeed nlatttlgsa lslpvgtlnr prgsqslisp ssgympmnqg nlgescqesa vsgssercpr pvslhpmprg clasessegh vtgseaelqe kvsmcrsrsr srsprprgds ayhsqrhsll tpvtplsppg leeedvngyv mpdthlkgtp ssregtlssv glssvlgtee ededeeyeym nrrrrhspph pprpssleel gyeymdvgsd lsaslgstqs cplhpvpimp tagttpdedy eymnrqrdgg gpggdyaamg acpaseqgye emrafqgpgh qaphvhyarl ktlrsleatd safdnpdywh srlfpkanaq rt (SEQ ID NO: 1)

The term “HER ligand” as used herein refers to polypeptides which bind and activate HER receptors such as HER1, HER2, HER3 and HER4. Examples of HER ligands include, but are not limited to neuregulin 1 (NRG), neuregulin 2, neuregulin 3, neuregulin 4, betacellulin, heparin-binding epidermal growth factor, epiregulin, epidermal growth factor, amphiregulin,

and transforming growth factor alpha. The term includes biologically active fragments and/or variants of a naturally occurring polypeptide.

The term "HER3 ligand" as used herein refers to polypeptides which bind and activate HER3. Examples of HER3 ligands include, but are not limited to neuregulin 1 (NRG) and neuregulin 2, betacellulin, heparin-binding epidermal growth factor, and epiregulin. The term includes biologically active fragments and/or variants of a naturally occurring polypeptide.

The "HER-HER protein complex" is a noncovalently associated oligomer containing a HER co- receptors in any combination (e.g., HER1-HER2, HER1-HER3, HER1-HER4, HER2-HER3, HER3- HER4, and the like). This complex can form when a cell expressing both of these receptors is exposed to a HER ligand e.g., NRG, or when a HER receptor is active or overexpressed.

The "HER2-HER3 protein complex" is a noncovalently associated oligomer containing HER2 receptor and the HER3 receptor. This complex can form when a cell expressing both of these receptors is exposed to a HER3 ligand e.g., NRG or when HER2 is active/overexpressed

The phrase "HER3 activity" or "HER3 activation" as used herein refers to an increase in oligomerization (e.g. an increase in HER3 containing complexes), HER3 phosphorylation, conformational rearrangements (for example those induced by ligands), and HER3 mediated downstream signaling.

The term "stabilization" or "stabilized" used in the context of HER3 refers to an antibody or fragment thereof that directly maintains (locks, tethers, holds, preferentially binds, favors) the inactive state or conformation of HER3 without blocking ligand binding to HER3, such that ligand binding is no longer able to activate HER3. Assays described in the Examples can be used to measure ligand binding to a stabilized HER3 receptor, e.g., Biacore assay.

The term "ligand-dependent signaling" as used herein refers to the activation of HER (e.g., HER3) via ligand. HER3 activation is evidenced by increased oligomerization (e.g. heterodimerization) and/ or HER3 phosphorylation such that downstream signaling pathways (e.g. PI3K) are activated. The antibody or fragment thereof can statistically significantly reduce the amount of phosphorylated HER3 in a stimulated cell exposed to the antigen binding protein (e.g., an antibody) relative to an untreated (control) cell, as measured using the assays described in the Examples. The cell which expresses HER3 can be a naturally

occurring cell line (e.g. MCF7) or can be recombinantly produced by introducing nucleic acids encoding HER3 protein into a host cell. Cell stimulation can occur either via the exogenous addition of an activating HER3 ligand or by the endogenous expression of an activating ligand.

The antibody or fragment thereof which "reduces neregulin-induced HER3 activation in a cell" is one which statistically significantly reduces HER3 tyrosine phosphorylation relative to an untreated (control) cell, as measured using the assays described in the Examples. This can be determined based on HER3 phosphotyrosine levels following exposure of HER3 to NRG and the antibody of interest. The cell which expresses HER3 protein can be a naturally occurring cell or cell line (e.g. MCF7) or can be recombinantly produced.

The term "ligand-independent signaling" as used herein refers to cellular HER3 activity (e.g phosphorylation) in the absence of a requirement for ligand binding. For example, ligand-independent HER3 activation can be a result of HER2 overexpression or activating mutations in HER3 heterodimer partners such as EGFR and HER2. The antibody or fragment thereof can statistically significantly reduce the amount of phosphorylated HER3 in a cell exposed to the antigen binding protein (e.g., an antibody) relative to an untreated (control) cell. The cell which expresses HER3 can be a naturally occurring cell line (e.g. SK-Br-3) or can be recombinantly produced by introducing nucleic acids encoding HER3 protein into a host cell.

The term "blocks" as used herein refers to stopping or preventing an interaction or a process, e.g., stopping ligand-dependent or ligand-independent signaling.

The term "recognize" as used herein refers to an antibody or fragment thereof that finds and interacts (e.g., binds) with its conformational epitope.

The phrase "concurrently binds" as used herein refers to a HER ligand that can bind to a ligand binding site on the HER receptor along with the HER antibody. This means that both the antibody and antibody can bind to the HER receptor together. For the sake of illustration only, the HER3 ligand NRG, can bind to the HER3 receptor along with the HER3 antibody. Assay to measure concurrent binding of the ligand and antibody are described in the Examples section (e.g., Biacore).

The term "fails" as used herein refers to an antibody or fragment thereof that does not do a particular event. For example, an antibody or fragment thereof that "fails to activate signal

transduction" is one that does not trigger signal transduction; an antibody or fragment thereof that "fails to induce a conformational change" is one that does not cause a structural alteration in the HER receptor; an antibody or fragment thereof that stabilizes the HER receptor in an inactive state such that the HER receptor "fails to dimerize" is one that does not form protein-protein complexes.

The term "antibody" as used herein refers to whole antibodies that interact with (e.g., by binding, steric hindrance, stabilizing/destabilizing, spatial distribution) an HER3 epitope and inhibit signal transduction. A naturally occurring "antibody" is a glycoprotein comprising at least two heavy (H) chains and two light (L) chains inter-connected by disulfide bonds. Each heavy chain is comprised of a heavy chain variable region (abbreviated herein as VH) and a heavy chain constant region. The heavy chain constant region is comprised of three domains, CH1, CH2 and CH3. Each light chain is comprised of a light chain variable region (abbreviated herein as VL) and a light chain constant region. The light chain constant region is comprised of one domain, CL. The VH and V_L regions can be further subdivided into regions of hypervariability, termed complementarity determining regions (CDR), interspersed with regions that are more conserved, termed framework regions (FR). Each VH and VL is composed of three CDRs and four FRs arranged from amino-terminus to carboxy-terminus in the following order: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. The variable regions of the heavy and light chains contain a binding domain that interacts with an antigen. The constant regions of the antibodies may mediate the binding of the immunoglobulin to host tissues or factors, including various cells of the immune system (e.g., effector cells) and the first component (Clq) of the classical complement system. The term "antibody" includes for example, monoclonal antibodies, human antibodies, humanized antibodies, camelised antibodies, chimeric antibodies, single-chain Fvs (scFv), disulfide-linked Fvs (sdFv), Fab fragments, F (ab') fragments, and anti-idiotypic (anti-Id) antibodies (including, e.g., anti-Id antibodies to antibodies of the invention), and epitope-binding fragments of any of the above. The antibodies can be of any isotype (e.g., IgG, IgE, IgM, IgD, IgA and IgY), class (e.g., IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 and IgA2) or subclass.

Both the light and heavy chains are divided into regions of structural and functional homology. The terms "constant" and "variable" are used functionally. In this regard, it will be appreciated that the variable domains of both the light (VL) and heavy (VH) chain portions determine antigen recognition and specificity. Conversely, the constant domains of the light chain (CL) and the heavy chain (CH1, CH2 or CH3) confer important biological properties

such as secretion, transplacental mobility, Fc receptor binding, complement binding, and the like. By convention the numbering of the constant region domains increases as they become more distal from the antigen binding site or amino-terminus of the antibody. The N-terminus is a variable region and at the C-terminus is a constant region; the CH3 and CL domains actually comprise the carboxy-terminus of the heavy and light chain, respectively.

The phrase "antibody fragment", as used herein, refers to one or more portions of an antibody that retain the ability to specifically interact with (e.g., by binding, steric hindrance, stabilizing/destabilizing, spatial distribution) an HER3 epitope and inhibit signal transduction. Examples of binding fragments include, but are not limited to, a Fab fragment, a monovalent fragment consisting of the VL, VH, CL and CH1 domains; a $F(ab)_2$ fragment, a bivalent fragment comprising two Fab fragments linked by a disulfide bridge at the hinge region; a Fd fragment consisting of the VH and CH1 domains; a Fv fragment consisting of the VL and VH domains of a single arm of an antibody; a dAb fragment (Ward *et al.*, (1989) Nature 341:544-546), which consists of a VH domain; and an isolated complementarity determining region (CDR).

Furthermore, although the two domains of the Fv fragment, VL and VH, are coded for by separate genes, they can be joined, using recombinant methods, by a synthetic linker that enables them to be made as a single protein chain in which the VL and VH regions pair to form monovalent molecules (known as single chain Fv (scFv); see e.g., Bird *et al.*, (1988) Science 242:423-426; and Huston *et al.*, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883). Such single chain antibodies are also intended to be encompassed within the term "antibody fragment". These antibody fragments are obtained using conventional techniques known to those of skill in the art, and the fragments are screened for utility in the same manner as are intact antibodies.

Antibody fragments can also be incorporated into single domain antibodies, maxibodies, minibodies, intrabodies, diabodies, triabodies, tetrabodies, v-NAR and bis-scFv (see, *e.g.*, Hollinger and Hudson, (2005) Nature Biotechnology 23:1126-1136). Antibody fragments can be grafted into scaffolds based on polypeptides such as Fibronectin type III (Fn3) (see U.S. Pat. No. 6,703,199, which describes fibronectin polypeptide monobodies).

Antibody fragments can be incorporated into single chain molecules comprising a pair of tandem Fv segments (VH-CH1-VH-CH1) which, together with complementary light chain

polypeptides, form a pair of antigen binding regions (Zapata *et al.*, (1995) Protein Eng. 8:1057-1062; and U.S. Pat. No. 5,641,870).

The term "epitope" includes any protein determinant capable of specific binding to an immunoglobulin or otherwise interacting with a molecule. Epitopic determinants generally consist of chemically active surface groupings of molecules such as amino acids or carbohydrate or sugar side chains and can have specific three-dimensional structural characteristics, as well as specific charge characteristics. An epitope may be "linear" or "conformational."

The term "linear epitope" refers to an epitope with all of the points of interaction between the protein and the interacting molecule (such as an antibody) occur linearally along the primary amino acid sequence of the protein (continuous). Once a desired epitope on an antigen is determined, it is possible to generate antibodies to that epitope, e.g., using the techniques described in the present invention. Alternatively, during the discovery process, the generation and characterization of antibodies may elucidate information about desirable epitopes. From this information, it is then possible to competitively screen antibodies for binding to the same epitope. An approach to achieve this is to conduct cross-competition studies to find antibodies that competitively bind with one another, e.g., the antibodies compete for binding to the antigen. A high throughput process for "binning" antibodies based upon their cross-competition is described in International Patent Application No. WO 2003/48731. As will be appreciated by one of skill in the art, practically anything to which an antibody can specifically bind could be an epitope. An epitope can comprises those residues to which the antibody binds.

The term "conformational epitope" refers to an epitope in which discontinuous amino acids that come together in three dimensional conformation. In a conformational epitope, the points of interaction occur across amino acid residues on the protein that are separated from one another. In one embodiment, the epitope is that described in Examples of this specification. In one embodiment, the conformational epitope is defined by (i) HER3 amino acid residues 265-277 and 315 (of domain 2) and (ii) HER3 amino acid residues 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (of domain 4) of SEQ ID NO: 1, or a subset thereof. As will be appreciated by one of skill in the art, the space that is occupied by a residue or side chain that creates the shape of a molecule helps to determine what an epitope is.

Generally, antibodies specific for a particular target antigen will preferentially recognize an epitope on the target antigen in a complex mixture of proteins and/or macromolecules.

Regions of a given polypeptide that include an epitope can be identified using any number of epitope mapping techniques, well known in the art. See, e.g., Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66 (Glenn E.Morris, Ed., 1996) Humana Press, Totowa, New Jersey. For example, linear epitopes may be determined by e.g., concurrently synthesizing large numbers of peptides on solid supports, the peptides corresponding to portions of the protein molecule, and reacting the peptides with antibodies while the peptides are still attached to the supports. Such techniques are known in the art and described in, e.g., U.S. Patent No. 4,708,871 ; Geysen *et al.,* (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 8:3998-4002; Geysen *et al.,* (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:78-182; Geysen *et al.,* (1986) Mol. Immunol. 23:709-715. Similarly, conformational epitopes are readily identified by determining spatial conformation of amino acids such as by, e.g., hydrogen/deuterium exchange, x-ray crystallography and two-dimensional nuclear magnetic resonance. See, e.g., Epitope Mapping Protocols, supra. Antigenic regions of proteins can also be identified using standard antigenicity and hydropathy plots, such as those calculated using, e.g., the Omiga version 1.0 software program available from the Oxford Molecular Group. This computer program employs the Hopp/Woods method, Hopp *et al.,* (1981) Proc. Natl. Acad. Sci USA 78:3824-3828; for determining antigenicity profiles, and the Kyte-Doolittle technique, Kyte *et al.,* (1982) J.MoI. Biol. 157:105-132; for hydropathy plots.

The term “paratope” as used herein refers to the general structure of a binding region that determines binding to an epitope. This structure influences whether or not and in what manner the binding region might bind to an epitope. Paratope can refer to an antigenic site of an antibody that is responsible for an antibody or fragment thereof, to bind to an antigenic determinant. Paratope also refers to the idiotope of the antibody, and the complementary determining region (CDR) region that binds to the epitope. In one embodiment, the paratope is the region of the antibody that binds to the conformational epitope comprising (i) HER3 amino acid residues 265-277 and 315 (of domain 2), and (ii) HER3 amino acid residues 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (of domain 4) of SEQ ID NO: 1, or a subset thereof. In one embodiment, the paratope is the region of the antibody that comprises the CDR sequences. In one embodiment, the paratope comprises the sequences listed in Table 1. In one embodiment, the paratope comprises at least one amino acid residue that binds with HER3 residues: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276,

His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. In one embodiment, the paratope comprises at least one amino acid residue that binds with HER3 residues: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. As will be appreciated by one of skill in the art, the paratope of any antibody, or variant thereof, can be determined in the manner set forth by the present application.

The phrases "monoclonal antibody" or "monoclonal antibody composition" as used herein refers to polypeptides, including antibodies, antibody fragments, bispecific antibodies, etc. that have substantially identical to amino acid sequence or are derived from the same genetic source. This term also includes preparations of antibody molecules of single molecular composition. A monoclonal antibody composition displays a single binding specificity and affinity for a particular epitope.

The phrase "human antibody", as used herein, includes antibodies having variable regions in which both the framework and CDR regions are derived from sequences of human origin. Furthermore, if the antibody contains a constant region, the constant region also is derived from such human sequences, e.g., human germline sequences, or mutated versions of human germline sequences or antibody containing consensus framework sequences derived from human framework sequences analysis, for example, as described in Knappik *et al.*, (2000) J Mol Biol 296:57-86). The structures and locations of immunoglobulin variable domains, e.g., CDRs, may be defined using well known numbering schemes, e.g., the Kabat numbering scheme, the Chothia numbering scheme, or a combination of Kabat and Chothia (see, e.g., Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services (1991), eds. Kabat *et al.;* Lazikani *et al.,* (1997) J. Mol. Bio. 273:927-948); Kabat *et al.,* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th edit., NIH Publication no. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services; Chothia *et al.,* (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia *et al.,* (1989) Nature 342:877-883; and Al-Lazikani *et al.,* (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948.

The human antibodies of the invention may include amino acid residues not encoded by human sequences (e.g., mutations introduced by random or site-specific mutagenesis in vitro or by somatic mutation in vivo, or a conservative substitution to promote stability or manufacturing).

The phrase "human monoclonal antibody" as used herein refers to antibodies displaying a single binding specificity which have variable regions in which both the framework and CDR regions are derived from human sequences. In one embodiment, the human monoclonal antibodies are produced by a hybridoma which includes a B cell obtained from a transgenic nonhuman animal, e.g., a transgenic mouse, having a genome comprising a human heavy chain transgene and a light chain transgene fused to an immortalized cell.

The phrase "recombinant human antibody", as used herein, includes all human antibodies that are prepared, expressed, created or isolated by recombinant means, such as antibodies isolated from an animal (e.g., a mouse) that is transgenic or transchromosomal for human immunoglobulin genes or a hybridoma prepared therefrom, antibodies isolated from a host cell transformed to express the human antibody, e.g., from a transfectoma, antibodies isolated from a recombinant, combinatorial human antibody library, and antibodies prepared, expressed, created or isolated by any other means that involve splicing of all or a portion of a human immunoglobulin gene, sequences to other DNA sequences. Such recombinant human antibodies have variable regions in which the framework and CDR regions are derived from human germline immunoglobulin sequences. In certain embodiments, however, such recombinant human antibodies can be subjected to *in vitro* mutagenesis (or, when an animal transgenic for human Ig sequences is used, *in vivo* somatic mutagenesis) and thus the amino acid sequences of the V_H and V_L regions of the recombinant antibodies are sequences that, while derived from and related to human germline V_H and V_L sequences, may not naturally exist within the human antibody germline repertoire *in vivo*.

Specific binding between two entities means a binding with an equilibrium constant (K_A) (k_{on}/k_{off}) of at least 10^2M^{-1}, at least $5x10^2M^{-1}$, at least 10^3M^{-1}, at least $5x10^3M^{-1}$, at least 10^4M^{-1}at least $5x10^4M^{-1}$, at least 10^5M^{-1}, at least $5x10^5M^{-1}$, at least 10^6M^{-1}, at least $5x10^6M^{-1}$, at least 10^7M^{-1}, at least $5x10^7M^{-1}$, at least 10^8M^{-1}, at least $5x10^8M^{-1}$, at least 10^9M^{-1}, at least $5x10^9M^{-1}$, at least $10^{10}M^{-1}$, at least $5x10^{10}M^{-1}$, at least $10^{11}M^{-1}$, at least $5x10^{11}M^{-1}$, at least $10^{12}M^{-1}$, at least $5x10^{12}M^{-1}$, at least $10^{13}M^{-1}$, at least $5x10^{13}$ M^{-1}, at least $10^{14}M^{-1}$, at least $5x10^{14}M^{-1}$, at least $10^{15}M^{-1}$, or at least $5x10^{15}M^{-1}$.

The phrase "specifically (or selectively) binds" to an antibody (*e.g.*, a HER3 binding antibody) refers to a binding reaction that is determinative of the presence of a cognate antigen (*e.g.*, a human HER3) in a heterogeneous population of proteins and other biologics. In addition to the equilibrium constant (K_A) noted above, an HER3 binding antibody of the

invention typically also has a dissociation rate constant (K_D) (k_{off}/k_{on}) of less than $5x10^{-2}$M, less than 10^{-2}M, less than $5x10^{-3}$M, less than 10^{-3}M, less than $5x10^{-4}$M, less than 10^{-4}M, less than $5x10^{-5}$M, less than 10^{-5}M, less than $5x10^{-6}$M, less than 10^{-6}M, less than $5x10^{-7}$M, less than 10^{-7}M, less than $5x10^{-8}$M, less than 10^{-8}M, less than $5x10^{-9}$M, less than 10^{-9}M, less than $5x10^{-10}$M, less than 10^{-10}M, less than $5x10^{-11}$M, less than 10^{-11}M, less than $5x10^{-12}$M, less than 10^{-12}M, less than $5x10^{-13}$M, less than 10^{-13}M, less than $5x10^{-14}$M, less than 10^{-14}M, less than $5x10^{-15}$M, or less than 10^{-15}M or lower, and binds to HER3 with an affinity that is at least two-fold greater than its affinity for binding to a non-specific antigen (*e.g.*, HSA).

In one embodiment, the antibody or fragment thereof has dissociation constant (K_d) of less than 3000 pM, less than 2500 pM, less than 2000 pM, less than 1500 pM, less than 1000 pM, less than 750 pM, less than 500 pM, less than 250 pM, less than 200 pM, less than 150 pM, less than 100 pM, less than 75 pM, less than 10 pM, less than 1 pM as assessed using a method described herein or known to one of skill in the art (e.g., a BIAcore assay, ELISA, FACS, SET) (Biacore International AB, Uppsala, Sweden). The term "K_{assoc}" or "K_a", as used herein, refers to the association rate of a particular antibody-antigen interaction, whereas the term "K_{dis}" or "K_d," as used herein, refers to the dissociation rate of a particular antibody-antigen interaction. The term "K_D", as used herein, refers to the dissociation constant, which is obtained from the ratio of K_d to K_a (i.e. K_d/K_a) and is expressed as a molar concentration (M). K_D values for antibodies can be determined using methods well established in the art. A method for determining the K_D of an antibody is by using surface plasmon resonance, or using a biosensor system such as a Biacore® system.

The term "affinity" as used herein refers to the strength of interaction between antibody and antigen at single antigenic sites. Within each antigenic site, the variable region of the antibody "arm" interacts through weak non-covalent forces with antigen at numerous sites; the more interactions, the stronger the affinity.

The term "avidity" as used herein refers to an informative measure of the overall stability or strength of the antibody-antigen complex. It is controlled by three major factors: antibody epitope affinity; the valence of both the antigen and antibody; and the structural arrangement of the interacting parts. Ultimately these factors define the specificity of the antibody, that is, the likelihood that the particular antibody is binding to a precise antigen epitope.

The term "valency" as used herein refers to the number of potential target binding sites in a polypeptide. Each target binding site specifically binds one target molecule or specific site

(i.e, epitope) on a target molecule. When a polypeptide comprises more than one target binding site, each target binding site may specifically bind the same or different molecules (e.g., may bind to different molecules, e.g., different antigens, or different epitopes on the same molecule).

The phrase "antagonist antibody" as used herein refers to an antibody that binds with HER3 and neutralizes the biological activity of HER3 signaling, e.g., reduces, decreases and/or inhibits HER3 induced signaling activity, e.g., in a phospho-HER3 or phospho-Akt assay. Examples of assays are described in more details in the examples below. Accordingly, an antibody that "inhibits" one or more of these HER3 functional properties (e.g., biochemical, immunochemical, cellular, physiological or other biological activities, or the like) as determined according to methodologies known to the art and described herein, will be understood to relate to a statistically significant decrease in the particular activity relative to that seen in the absence of the antibody (e.g., or when a control antibody of irrelevant specificity is present). An antibody that inhibits HER3 activity effects such a statistically significant decrease by at least 10% of the measured parameter, by at least 50%, 80% or 90%, and in certain embodiments an antibody of the invention may inhibit greater than 95%, 98% or 99% of HER3 functional activity as evidenced by a reduction in the level of cellular HER3 phosphorylation.

The phrase "isolated antibody" refers to an antibody that is substantially free of other antibodies having different antigenic specificities (*e.g.*, an isolated antibody that specifically binds HER3 is substantially free of antibodies that specifically bind antigens other than HER3). An isolated antibody that specifically binds HER3 may, however, have cross-reactivity to other antigens. Moreover, an isolated antibody may be substantially free of other cellular material and/or chemicals.

The phrase "conservatively modified variant" applies to both amino acid and nucleic acid sequences. With respect to particular nucleic acid sequences, conservatively modified variants refers to those nucleic acids which encode identical or essentially identical amino acid sequences, or where the nucleic acid does not encode an amino acid sequence, to essentially identical sequences. Because of the degeneracy of the genetic code, a large number of functionally identical nucleic acids encode any given protein. For instance, the codons GCA, GCC, GCG and GCU all encode the amino acid alanine. Thus, at every position where an alanine is specified by a codon, the codon can be altered to any of the

corresponding codons described without altering the encoded polypeptide. Such nucleic acid variations are "silent variations," which are one species of conservatively modified variations. Every nucleic acid sequence herein which encodes a polypeptide also describes every possible silent variation of the nucleic acid. One of skill will recognize that each codon in a nucleic acid (except AUG, which is ordinarily the only codon for methionine, and TGG, which is ordinarily the only codon for tryptophan) can be modified to yield a functionally identical molecule. Accordingly, each silent variation of a nucleic acid that encodes a polypeptide is implicit in each described sequence.

For polypeptide sequences, "conservatively modified variants" include individual substitutions, deletions or additions to a polypeptide sequence which result in the substitution of an amino acid with a chemically similar amino acid. Conservative substitution tables providing functionally similar amino acids are well known in the art. Such conservatively modified variants are in addition to and do not exclude polymorphic variants, interspecies homologs, and alleles of the invention. The following eight groups contain amino acids that are conservative substitutions for one another: 1) Alanine (A), Glycine (G); 2) Aspartic acid (D), Glutamic acid (E); 3) Asparagine (N), Glutamine (Q); 4) Arginine (R), Lysine (K); 5) Isoleucine (I), Leucine (L), Methionine (M), Valine (V); 6) Phenylalanine (F), Tyrosine (Y), Tryptophan (W); 7) Serine (S), Threonine (T); and 8) Cysteine (C), Methionine (M) (see, *e.g.*, Creighton, Proteins (1984)). In some embodiments, the term "conservative sequence modifications" are used to refer to amino acid modifications that do not significantly affect or alter the binding characteristics of the antibody containing the amino acid sequence.

The terms "cross-compete" and "cross-competing" are used interchangeably herein to mean the ability of an antibody or other binding agent to interfere with the binding of other antibodies or binding agents to HER3 in a standard competitive binding assay.

The ability or extent to which an antibody or other binding agent is able to interfere with the binding of another antibody or binding molecule to HER3 , and therefore whether it can be said to cross-compete according to the invention, can be determined using standard competition binding assays. One suitable assay involves the use of the Biacore technology (*e.g.* by using the BIAcore 3000 instrument (Biacore, Uppsala, Sweden)), which can measure the extent of interactions using surface plasmon resonance technology. Another assay for measuring cross-competing uses an ELISA-based approach.

The term "optimized" as used herein refers to a nucleotide sequence has been altered to encode an amino acid sequence using codons that are preferred in the production cell or

organism, generally a eukaryotic cell, for example, a cell of *Pichia*, a cell of *Trichoderma*, a Chinese Hamster Ovary cell (CHO) or a human cell. The optimized nucleotide sequence is engineered to retain completely or as much as possible the amino acid sequence originally encoded by the starting nucleotide sequence, which is also known as the "parental" sequence.

Standard assays to evaluate the binding ability of the antibodies toward HER3 of various species are known in the art, including for example, ELISAs, western blots and RIAs. Suitable assays are described in detail in the Examples. The binding kinetics (e.g., binding affinity) of the antibodies also can be assessed by standard assays known in the art, such as by Biacore analysis, or FACS relative affinity (Scatchard). Assays to evaluate the effects of the antibodies on functional properties of HER3 (e.g., receptor binding assays, modulating the Her pathway) are described in further detail in the Examples.

The phrases "percent identical" or "percent identity," in the context of two or more nucleic acids or polypeptide sequences, refers to two or more sequences or subsequences that are the same. Two sequences are "substantially identical" if two sequences have a specified percentage of amino acid residues or nucleotides that are the same (*i.e.*, 60% identity, optionally 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, or 99% identity over a specified region, or, when not specified, over the entire sequence), when compared and aligned for maximum correspondence over a comparison window, or designated region as measured using one of the following sequence comparison algorithms or by manual alignment and visual inspection. Optionally, the identity exists over a region that is at least about 50 nucleotides (or 10 amino acids) in length, or more preferably over a region that is 100 to 500 or 1000 or more nucleotides (or 20, 50, 200 or more amino acids) in length.

For sequence comparison, typically one sequence acts as a reference sequence, to which test sequences are compared. When using a sequence comparison algorithm, test and reference sequences are entered into a computer, subsequence coordinates are designated, if necessary, and sequence algorithm program parameters are designated. Default program parameters can be used, or alternative parameters can be designated. The sequence comparison algorithm then calculates the percent sequence identities for the test sequences relative to the reference sequence, based on the program parameters.

A "comparison window", as used herein, includes reference to a segment of any one of the number of contiguous positions selected from the group consisting of from 20 to 600, usually about 50 to about 200, more usually about 100 to about 150 in which a sequence may be

compared to a reference sequence of the same number of contiguous positions after the two sequences are optimally aligned. Methods of alignment of sequences for comparison are well known in the art. Optimal alignment of sequences for comparison can be conducted, *e.g.*, by the local homology algorithm of Smith and Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c, by the homology alignment algorithm of Needleman and Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443, by the search for similarity method of Pearson and Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444, by computerized implementations of these algorithms (GAP, BESTFIT, FASTA, and TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), or by manual alignment and visual inspection (see, *e.g.*, Brent *et al.*, (2003) Current Protocols in Molecular Biology).

Two examples of algorithms that are suitable for determining percent sequence identity and sequence similarity are the BLAST and BLAST 2.0 algorithms, which are described in Altschul *et al.*, (1977) Nuc. Acids Res. 25:3389-3402; and Altschul *et al.*, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410, respectively. Software for performing BLAST analyses is publicly available through the National Center for Biotechnology Information. This algorithm involves first identifying high scoring sequence pairs (HSPs) by identifying short words of length W in the query sequence, which either match or satisfy some positive-valued threshold score T when aligned with a word of the same length in a database sequence. T is referred to as the neighborhood word score threshold (Altschul *et al.*, *supra*). These initial neighborhood word hits act as seeds for initiating searches to find longer HSPs containing them. The word hits are extended in both directions along each sequence for as far as the cumulative alignment score can be increased. Cumulative scores are calculated using, for nucleotide sequences, the parameters M (reward score for a pair of matching residues; always > 0) and N (penalty score for mismatching residues; always < 0). For amino acid sequences, a scoring matrix is used to calculate the cumulative score. Extension of the word hits in each direction are halted when: the cumulative alignment score falls off by the quantity X from its maximum achieved value; the cumulative score goes to zero or below, due to the accumulation of one or more negative-scoring residue alignments; or the end of either sequence is reached. The BLAST algorithm parameters W, T, and X determine the sensitivity and speed of the alignment. The BLASTN program (for nucleotide sequences) uses as defaults a wordlength (W) of 11, an expectation (E) or 10, M=5, N=-4 and a comparison of both strands. For amino acid sequences, the BLASTP program uses as defaults a wordlength of 3, and expectation (E) of 10, and the BLOSUM62 scoring matrix (see Henikoff and Henikoff, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA

89:10915) alignments (B) of 50, expectation (E) of 10, M=5, N=-4, and a comparison of both strands.

The BLAST algorithm also performs a statistical analysis of the similarity between two sequences (see, *e.g.*, Karlin and Altschul, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787). One measure of similarity provided by the BLAST algorithm is the smallest sum probability (P(N)), which provides an indication of the probability by which a match between two nucleotide or amino acid sequences would occur by chance. For example, a nucleic acid is considered similar to a reference sequence if the smallest sum probability in a comparison of the test nucleic acid to the reference nucleic acid is less than about 0.2, more preferably less than about 0.01, and most preferably less than about 0.001.

The percent identity between two amino acid sequences can also be determined using the algorithm of E. Meyers and W. Miller, (1988) Comput. Appl. Biosci. 4:11-17) which has been incorporated into the ALIGN program (version 2.0), using a PAM120 weight residue table, a gap length penalty of 12 and a gap penalty of 4. In addition, the percent identity between two amino acid sequences can be determined using the Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:444-453) algorithm which has been incorporated into the GAP program in the GCG software package (available at www.gcg.com), using either a Blossom 62 matrix or a PAM250 matrix, and a gap weight of 16, 14, 12, 10, 8, 6, or 4 and a length weight of 1, 2, 3, 4, 5, or 6.

Other than percentage of sequence identity noted above, another indication that two nucleic acid sequences or polypeptides are substantially identical is that the polypeptide encoded by the first nucleic acid is immunologically cross reactive with the antibodies raised against the polypeptide encoded by the second nucleic acid, as described below. Thus, a polypeptide is typically substantially identical to a second polypeptide, for example, where the two peptides differ only by conservative substitutions. Another indication that two nucleic acid sequences are substantially identical is that the two molecules or their complements hybridize to each other under stringent conditions, as described below. Yet another indication that two nucleic acid sequences are substantially identical is that the same primers can be used to amplify the sequence.

The phrase "nucleic acid" is used herein interchangeably with the term "polynucleotide" and refers to deoxyribonucleotides or ribonucleotides and polymers thereof in either single- or double-stranded form. The term encompasses nucleic acids containing known nucleotide

analogs or modified backbone residues or linkages, which are synthetic, naturally occurring, and non-naturally occurring, which have similar binding properties as the reference nucleic acid, and which are metabolized in a manner similar to the reference nucleotides. Examples of such analogs include, without limitation, phosphorothioates, phosphoramidates, methyl phosphonates, chiral-methyl phosphonates, 2-O-methyl ribonucleotides, peptide-nucleic acids (PNAs).

Unless otherwise indicated, a particular nucleic acid sequence also implicitly encompasses conservatively modified variants thereof (*e.g.*, degenerate codon substitutions) and complementary sequences, as well as the sequence explicitly indicated. Specifically, as detailed below, degenerate codon substitutions may be achieved by generating sequences in which the third position of one or more selected (or all) codons is substituted with mixed-base and/or deoxyinosine residues (Batzer *et al.*, (1991) Nucleic Acid Res. 19:5081; Ohtsuka *et al.*, (1985) J. Biol. Chem. 260:2605-2608; and Rossolini *et al.*, (1994) Mol. Cell. Probes 8:91-98).

The phrase "operably linked" refers to a functional relationship between two or more polynucleotide (*e.g.*, DNA) segments. Typically, it refers to the functional relationship of a transcriptional regulatory sequence to a transcribed sequence. For example, a promoter or enhancer sequence is operably linked to a coding sequence if it stimulates or modulates the transcription of the coding sequence in an appropriate host cell or other expression system. Generally, promoter transcriptional regulatory sequences that are operably linked to a transcribed sequence are physically contiguous to the transcribed sequence, *i.e.*, they are cis-acting. However, some transcriptional regulatory sequences, such as enhancers, need not be physically contiguous or located in close proximity to the coding sequences whose transcription they enhance.

The terms "polypeptide" and "protein" are used interchangeably herein to refer to a polymer of amino acid residues. The terms apply to amino acid polymers in which one or more amino acid residue is an artificial chemical mimetic of a corresponding naturally occurring amino acid, as well as to naturally occurring amino acid polymers and non-naturally occurring amino acid polymer. Unless otherwise indicated, a particular polypeptide sequence also implicitly encompasses conservatively modified variants thereof.

The term "subject" includes human and non-human animals. Non-human animals include all vertebrates, *e.g.*, mammals and non-mammals, such as non-human primates, sheep, dog, cow,

chickens, amphibians, and reptiles. Except when noted, the terms "patient" or "subject" are used herein interchangeably.

The term "anti-cancer agent" means any agent that can be used to treat a cell proliferative disorder such as cancer, including cytotoxic agents, chemotherapeutic agents, radiotherapy and radiotherapeutic agents, targeted anti-cancer agents, and immunotherapeutic agents.

"Tumor" refers to neoplastic cell growth and proliferation, whether malignant or benign, and all pre-cancerous and cancerous cells and tissues.

The term "anti-tumor activity" means a reduction in the rate of tumor cell proliferation, viability, or metastatic activity. A possible way of showing anti-tumor activity is show a decline in growth rate of abnormal cells that arises during therapy or tumor size stability or reduction. Such activity can be assessed using accepted in vitro or in vivo tumor models, including but not limited to xenograft models, allograft models, MMTV models, and other known models known in the art to investigate anti-tumor activity.

The term "malignancy" refers to a non-benign tumor or a cancer. As used herein, the term "cancer" includes a malignancy characterized by deregulated or uncontrolled cell growth. Exemplary cancers include: carcinomas, sarcomas, leukemias, and lymphomas. The term "cancer" includes primary malignant tumors (e.g., those whose cells have not migrated to sites in the subject's body other than the site of the original tumor) and secondary malignant tumors (e.g., those arising from metastasis, the migration of tumor cells to secondary sites that are different from the site of the original tumor).

Various aspects of the invention are described in further detail in the following sections and subsections.

Structure and Mechanism of Activation of the HER Receptors

All four HER receptors have an extracellular ligand-binding domain, a single trans-membrane domain and a cytoplasmic tyrosine kinase-containing domain. The intracellular tyrosine kinase domain of HER receptors is highly conserved, although the kinase domain of HER3 contains substitutions of critical amino acids and therefore lacks kinase activity (Guy *et al.*, (1994): PNAS 91, 8132-8136). Ligand-induced dimerisation of the HER receptors induces activation of the kinase, receptor transphosphorylation on tyrosine residues in the C-terminal tail, followed by recruitment and activation of intracellular signalling effectors (Yarden and

Sliwkowski, (2001) Nature Rev 2, 127-137; Jorissen *et al.*, (2003) Exp Cell Res 284, 31-53.

The crystal structures of the extracellular domains of HERs have provided some insight into the process of ligand-induced receptor activation (Schlessinger, (2002) Cell 110, 669-672). The extracellular domain of each HER receptor consists of four subdomains: Subdomain I and III cooperate in forming the ligand-binding site, whereas subdomain II (and perhaps also subdomain IV) participates in receptor dimerisation via direct receptor-receptor interactions. In the structures of ligand-bound HER1, a β hairpin (termed the dimerisation loop) in subdomain II interacts with the dimerisation loop of the partner receptor, mediating receptor dimerisation (Garrett *et al*, (2002) Cell 110, 763-773; Ogiso *et al.*, (2002) Cell 110, 775-787). In contrast, in the structures of the inactive HER1, HER3 and HER4, the dimerisation loop is engaged in intramolecular interactions with subdomain IV, which prevents receptor dimerisation in the absence of ligand (Cho and Leahy, (2002) Science 297, 1330-1333; Ferguson *et al.*, (2003) Mol Cell 12, 541-552; Bouyan *et al.*, (2005) PNAS102, 15024-15029). The structure of HER2 is unique among the HERs. In the absence of a ligand, HER2 has a conformation that resembles the ligand-activated state of HER1 with a protruding dimerisation loop, available to interact with other HER receptors (Cho *et al.*, (2003) Nature 421, 756-760; Garrett *et al.*, (2003) Mol Cell 11, 495-505). This may explain the enhanced heterodimerisation capacity of HER2.

Although the HER receptor crystal structures provide a model for HER receptor homo- and heterodimerisation, the background for the prevalence of some HER homo- and heterodimers over others (Franklin *et al.*, (2004) Cancer Cell 5, 317-328) as well as the conformational role of each of the domain in receptor dimerisation and autoinhibition (Burgess *et al.*, (2003) Mol Cell 12, 541-552; Mattoon *et al.*, (2004) PNAS101, 923-928) remains somewhat unclear. As described below, the HER3 X-ray crystal structure provides more insights.

HER3 Structure and Conformational Epitopes

A conformational epitope to which antigen binding proteins, e.g., anti-HER3 antibodies bind is provided herein. For the first time, the three dimensional structure of a truncated form (residues 20-640) of the extracellular domain of HER3 complexed with an antibody have been shown. The HER3-MOR09823 Fab complex and the HER3-MOR09825 have been determined at 3.2Å and 3.4 Å resolution, respectively, and shown in Figure 5A. The disclosure herein also shows for the first time an antibody or fragment thereof that binds to an

inactive state of HER3 and stabilizes the receptor in the inactive state. The antibodies of the invention also permit concurrent binding of a HER3 ligand, such as neuregulin with the HER3 receptor.

Although not bound to provide a theory, one possible model for the mechanism of action is that HER3 typically exists in an inactive (closed, tethered) or active (open) state. Ligand binding induces a conformational change such that HER3 exists in the active (open) state which is capable of binding heterodimer partners resulting in activation in downstream signaling. Antibodies such as MOR09823 bind the inactive (tethered) state of HER3 but do not block the ligand binding site. Antibodies such as MOR09823 inhibit HER3 by preventing the ligand induced structural rearrangements required for HER3 to transition to the active conformation, thereby preventing signal transduction. In one embodiment, the antibodies of the invention or fragments thereof bind the inactive (tethered) state of HER3 but do not block the ligand binding site. In another embodiment, the antibodies or fragments thereof inhibit HER3 by preventing the ligand-induced structural rearrangements required for HER3 to transition to the active conformation, thereby preventing signal transduction. In another embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes (directly maintains, locks, tethers, holds, preferentially binds, or favors) HER3 receptor in the inactive state or conformation. In one embodiment, the inactive HER3 receptor may be susceptible to preferential internalization or degradation such that it leads to loss of cell surface HER3 receptors. The biological data presented in the Examples section supports these embodiments.

The crystals of HER3 may be prepared by expressing a nucleotide sequence encoding HER3 or a variant thereof in a suitable host cell, and then crystallising the purified protein(s) in the presence of the relevant HER3 targeted Fab. Preferably the HER3 polypeptide contains the extracellular domain (amino acids 20 to 640 of the human polypeptide or a truncated version thereof, preferably comprising amino acids 20-640) but lacks the transmembrane and intracellular domains.

HER3 polypeptides may also be produced as fusion proteins, for example to aid in extraction and purification. Examples of fusion protein partners include glutathione-S-transferase (GST), histidine (HIS), hexahistidine (6HIS), GAL4 (DNA binding and/or transcriptional activation domains) and beta-galactosidase. It may also be convenient to include a proteolytic cleavage site between the fusion protein partner and the protein sequence of interest to allow removal

of fusion protein sequences.

After expression, the proteins may be purified and/or concentrated, for example by immobilised metal affinity chromatography, ion-exchange chromatography, and/or gel filtration.

The protein(s) may be crystallised using techniques described herein. Commonly, in a crystallisation process, a drop containing the protein solution is mixed with the crystallisation buffer and allowed to equilibrate in a sealed container. Equilibration may be achieved by known techniques such as the "hanging drop" or the "sitting drop" method. In these methods, the drop is hung above or sitting beside a much larger reservoir of crystallization buffer and equilibration is reached through vapor diffusion. Alternatively, equilibration may occur by other methods, for example under oil, through a semi-permeable membrane, or by free-interface diffusion (See e.g., Chayen *et al.*, (2008) Nature Methods 5, 147 - 153.

Once the crystals have been obtained, the structure may be solved by known X-ray diffraction techniques. Many techniques use chemically modified crystals, such as those modified by heavy atom derivatization to approximate phases. In practice, a crystal is soaked in a solution containing heavy metal atom salts, or organometallic compounds, e.g., lead chloride, gold thiomalate, thimerosal or uranyl acetate, which can diffuse through the crystal and bind to the surface of the protein. The location(s) of the bound heavy metal atom(s) can then be determined by X-ray diffraction analysis of the soaked crystal. The patterns obtained on diffraction of a monochromatic beam of X-rays by the atoms (scattering centres) of the crystal can be solved by mathematical equations to give mathematical coordinates. The diffraction data are used to calculate an electron density map of the repeating unit of the crystal. Another method of obtaining phase information is using a technique known as molecular replacement. In this method, rotational and translational alogrithms are applied to a search model derived from a related structure, resulting in an approximate orientation for the protein of interest (See Rossmann, (1990) Acta Crystals A 46, 73-82). The electron density maps are used to establish the positions of the individual atoms within the unit cell of the crystal (Blundel et al., (1976) Protein Crystallography, Academic Press).

The present disclosure describes for the first time, the three-dimensional structure of HER3 and a Fab of an anti-HER3 antibody. The approximate domain boundaries of extracellular

domain of HER3 are as follows; domain 1: amino acids 20-207; domain 2: amino acids 208-328; domain 3: amino acids 329-498; and domain 4: amino acids 499-642. The three-dimensional structure of HER3 and the antibody also allows the identification of target binding sites for potential HER3 modulators. Preferred target binding sites are those involved in the activation of HER3. In one embodiment, the target binding site is located within domain 2 and domain 4 of HER3. Thus an antibody or fragment thereof which binds to either domain 2 or domain 4, and preferably to both domains can modulate HER3 activation by either preventing the domains from dissociation from each other or by modifying the relative positions of the domains. Thus binding an antibody or fragment thereof to amino acid residues within domain 2 or domain 4 may cause the protein to adopt a conformation that prevents activation. The disclosure herein also shows for the first time an antibody or fragment thereof that can concurrently bind with a HER3 ligand, such as neuregulin.

In some embodiments, the antibody or fragment thereof recognize a specific conformational state of HER3 such that the antibody or fragment thereof prevents HER3 from interacting with a co-receptor (including, but not limited to, HER1, HER2 and HER4). In some embodiments, the antibody or fragment thereof prevents HER3 from interacting with a co-receptor by stabilizing the HER3 receptor in an inactive or closed state. In one embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor by binding to amino acid residues within domain 2 and domain 4 of HER3. In this inactive state, the dimerization loop located within domain 2 is not exposed and therefore unavailable for dimerization with other co-receptors (including, but not limited to, HER1, HER2 and HER4). In some embodiments, the antibody or fragment thereof binds to human HER3 protein having a conformational epitope comprising (i) HER3 amino acid residues 265-277 and 315 (of domain 2) and (ii) HER3 amino acid residues 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (of domain 4) of SEQ ID NO: 1, or a subset thereof. In some embodiments, the antibody or fragment thereof binds to amino acids within or overlapping amino acid residues 265-277 and 315 (of domain 2) and (ii) HER3 amino acid residues 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (of domain 4) of SEQ ID NO: 1. In some embodiments, the antibody or fragment thereof binds to amino acids within (and/or amino acid sequences consisting of) amino acids 265-277 and 315 (of domain 2) and (ii) HER3 amino acid residues 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (of domain 4) of SEQ ID NO: 1, or a subset thereof. In some embodiments, the antibody or fragment thereof binds to the conformational epitope such that it restricts the mobility of domain 2 and domain 4, stabilizing it in an inactive or closed conformation. The failure to form the active conformation results in failure to activate signal transduction. In some embodiments, the

antibody or fragment thereof binds to the conformational epitope such that it occludes the dimerization loop within domain 2, thereby rendering it unavailable for receptor-receptor interaction. The failure to form homo- or heterodimers results in failure to activate signal transduction.

In another aspect, the antibody or fragment thereof binds a conformational epitope of HER receptor, such as a HER3 receptor. In one embodiment, the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in the inactive state. In another embodiment, the antibody or fragment thereof binds to the active state of the HER3 receptor and drives it into the inactive state as the inactive state. Thus, the antibody or fragment thereof can bind to either the active or inactive state of HER3, but favors the formation of the inactive state and drives the active state of HER3 into the inactive state, resulting in a failure to activate signal transduction.

In another aspect, the antibody or fragment thereof binds a conformational epitope of HER receptor, such as a HER3 receptor where binding of the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state such that the HER3 receptor fails to dimerize with a co-receptor to form a receptor-receptor complex. The failure to form a receptor-receptor complex prevents activation of both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction.

In another aspect, the antibody or fragment thereof binds a conformational epitope of HER receptor such as a HER3 receptor, where binding of the antibody or fragment thereof to the HER3 receptor allows dimerization with a co-receptor to form an inactive receptor-receptor complex. The formation of the inactive receptor-receptor complex prevents activation of ligand-independent signal transduction. For example, in ligand-independent signal transduction, HER3 may exists in an inactive state, however the overexpression of HER2 causes HER2-HER3 complex formation, however these resulting complexes are inactive and prevent activation of ligand-independent signal transduction.

The depicted structure also allows one to identify specific core HER3 amino acid residues for the interaction interface of an antibody or fragment thereof (e.g., MOR09823) with HER3. This was defined as residues that are within 5Å of the MOR09823 protein VH chain. The core residues are as follows: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597.

The structures can also used to identify boundary HER3 amino acid residues for the interaction interface with an antibody or fragment thereof (e.g., MOR09823). These residues can be HER3 residues that were 5-8Å from the MOR09823 protein VH chain. The boundary residues are as follows: Pro262, Val264, Tyr265, Phe270, Leu272, Thr278, Lys314, Gly316, Glu321, Asn566, Ser568, Gly569, Ser570, Thr572, Arg580, Asp581, Gly582, Gly595, Gly598, Ile600.

The depicted structure also allows one to identify specific core HER3 amino acid residues for the interaction interface of an antibody or fragment thereof (e.g., MOR09823) with HER3. This was defined as residues that are within 5Å of the MOR09823 protein VL chain. The core residues are as follows: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.

The structures were also used to identify boundary HER3 amino acid residues for the interaction interface with an antibody or fragment thereof (e.g., MOR09823). These residues were HER3 residues that were 5-8Å from the MOR09823 protein VL chain. The boundary residues are as follows: Asn266, Thr269, Asp571, Arg580, Asp581, His584, Pro590, Ala596, Pro599, Tyr601, Tyr603, Asp605, Gln607, Cys610, Asn616, Cys617, Cys621, Gly623, Pro624.

As can be seen in Tables 11 and 12 (MOR09823) and Tables 13 and 14 (MOR09825), respectively, the heavy chain is mainly involved in the antigen binding protein's binding to amino acid residues within domain 2 of the epitope with fewer interactions with amino acid residues of domain 4, while the light chain is mainly involved with binding to amino acid residues within domain 4 of the epitope with fewer interactions with amino acid residues within domain 2.

As such, one of skill in the art, given the present teachings, can predict which residues and areas of the antigen binding proteins can be varied without unduly interfering with the antigen binding protein's ability to bind to HER3.

Core interaction interface amino acids were determined as being all amino acid residues with at least one atom less than or equal to 5Å from the HER3 partner protein. 5Å was chosen as the core region cutoff distance to allow for atoms within a van der Waals radius plus a possible water-mediated hydrogen bond. Boundary interaction interface amino acids were

determined as all amino acid residues with at least one atom less than or equal to 8Å from the HER3 partner protein but not included in the core interaction list.

In some embodiments, any antigen binding protein that binds to, covers, or prevents MOR09823 from interacting with any of the above residues can be employed to bind to or neutralize HER3. In some embodiments, the antibodies or fragments thereof binds to or interacts with at least one of the following HER3 residues (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. In some embodiments, the antibodies and fragments thereof binds to or interacts with at least one of the following HER3 residues (SEQ ID NO: 1): Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. In some embodiments, the antibodies or fragments thereof binds to or interacts with at least one of the following HER3 residues (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597, Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. In some embodiments, the antibodies or fragments thereof binds to or interacts with a combination of the following HER3 residues (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597, Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. In some embodiments, the antibodies or fragments thereof binds to or interacts with all of the following HER3 residues (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597, Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. In some embodiments, the antibody or fragment thereof is within 5 angstroms of one or more of the above residues. In some embodiments, the antibody or fragment thereof is 5 to 8 angstroms from one or more of the above residues. In some embodiments, the antibody or fragment thereof interacts, blocks, or is within 8 angstroms of 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, or 50 of the above residues.

The availability of 3D structures for the HER3 and the complex of HER3:MOR09823, for example, provides the framework to explore other HER3 antibodies in more detail. The 3D

structure of HER3 allows the epitopes for monoclonal antibodies to be mapped and their mode of action inferred, since some inhibit, some stimulate and others have no effect on cell growth. The conformational epitope for MOR09823 has been located to the domains 2 and 4 of HER3. The availability of the 3D structures of this receptor will facilitate the determination of the precise mechanism of action of these inhibitory agents and the design of new approaches to interfering with HER3 receptor function. In one embodiment, the antibodies of the invention bind to the same conformational epitope as MOR09823.

In some embodiments, the conformational epitope bound by any of the antibodies listed in Table 1 is especially useful. In certain embodiments, a HER3 conformational epitope can be utilized to isolate antibodies of fragments thereof that bind to HER3. In certain embodiments, a HER3 conformational epitope can be utilized to generate antibodies or fragments thereof which bind to HER3. In certain embodiments, a HER3 conformational epitope can be utilized as an immunogen to generate antibodies of fragments thereof that bind to the HER3 conformational epitope. In certain embodiments, a HER3 conformational epitope can be administered to an animal, and antibodies that bind to HER3 can subsequently be obtained from the animal.

In some embodiments, the domain(s)/region(s) containing residues that are in contact with or are buried by an antibody can be identified by mutating specific residues in HER3 (e.g., a wild-type antigen) and determining whether antibody or fragment thereof can bind the mutated or variant HER3 protein or measure changes of affinity from wild-type. By making a number of individual mutations, residues that play a direct role in binding or that are in sufficiently close proximity to the antibody such that a mutation can affect binding between the antibody and antigen can be identified. From a knowledge of these amino acids, the domain(s) or region(s) of the antigen (HER3) that contain residues in contact with the antibody or covered by the antibody can be elucidated. Mutagenesis using known techniques such as alanine-scanning can help define functionally relevant epitopes. Mutagenesis utilizing an arginine/glutamic acid scanning protocol can also be employed (see, e.g., Nanevicz *et al.*, (1995), J. Biol. Chem. 270(37):21619-21625 and Zupnick *et al.,* (2006), J. Biol. Chem. 281(29):20464-20473). In general, arginine and glutamic acids are substituted (typically individually) for an amino acid in the wild-type polypeptide because these amino acids are charged and bulky and thus have the potential to disrupt binding between an antigen binding

protein and an antigen in the region of the antigen where the mutation is introduced. Arginines that exist in the wild-type antigen are replaced with glutamic acid. A variety of such individual mutants can be obtained and the collected binding results analyzed to determine what residues affect binding. A series of mutant HER3 antigens can be created, with each mutant antigen having a single mutation. Binding of each mutant HER3 antigen with various HER3 antibodies or fragments thereof can be measured and compared to the ability of the selected an antibody or fragments thereof to bind wild-type HER3 (SEQ ID NO: 1).

An alteration (for example a reduction or increase) in binding between an antibody or fragment thereof and a mutant or variant HER3 as used herein means that there is a change in binding affinity (e.g., as measured by known methods such as Biacore testing or the bead based assay described below in the examples), EC_{50}, and/or a change (for example a reduction) in the total binding capacity of the antigen binding protein (for example, as evidenced by a decrease in B_{max} in a plot of antigen binding protein concentration versus antigen concentration). A significant alteration in binding indicates that the mutated residue is involved in binding to the antibody or fragment thereof.

In some embodiments, a significant reduction in binding means that the binding affinity, EC_{50}, and/or capacity between an antibody or fragments thereof and a mutant HER3 antigen is reduced by greater than 10%, greater than 20%, greater than 40%, greater than 50%, greater than 55%, greater than 60%, greater than 65%, greater than 70%, greater than 75%, greater than 80%, greater than 85%, greater than 90% or greater than 95% relative to binding between the an antibody or fragment thereof and a wild type HER3 (e.g., SEQ ID NO: 1).

In some embodiments, binding of an antibody or fragments thereof is significantly reduced or increased for a mutant HER3 protein having one or more (e.g., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, or more) mutations as compared to a wild-type HER3 protein (e.g., SEQ ID NO: 1).

Although the variant forms are referenced with respect to the wild-type sequence shown in SEQ ID NO: 1, it will be appreciated that in an allelic or splice variants of HER3 the amino acids could differ. Antibodies or fragments thereof showing significantly altered binding (e.g., lower or higher binding) for such allelic forms of HER3 are also contemplated.

In addition to the general structural aspects of antibodies, the more specific interaction between the paratope and the epitope may be examined through structural approaches. In one embodiment, the structure of the CDRs contribute to a paratope, through which an antibody is able to bind to an epitope. The shape of such a paratope may be determined in a number of ways. Traditional structural examination approaches can be used, such as NMR or x-ray crystallography. These approaches can examine the shape of the paratope alone, or while it is bound to the epitope. Alternatively, molecular models may be generated in silico. A structure can be generated through homology modeling, aided with a commercial package, such as InsightII modeling package from Accelrys (San Diego, Calif.). Briefly, one can use the sequence of the antibody to be examined to search against a database of proteins of known structures, such as the Protein Data Bank. After one identifies homologous proteins with known structures, these homologous proteins are used as modeling templates. Each of the possible templates can be aligned, thus producing structure based sequence alignments among the templates. The sequence of the antibody with the unknown structure can then be aligned with these templates to generate a molecular model for the antibody with the unknown structure. As will be appreciated by one of skill in the art, there are many alternative methods for generating such structures in silico, any of which may be used. For instance, a process similar to the one described in Hardman et al., issued U.S. Pat. No. 5,958,708 employing QUANTA (Polygen Corp., Waltham, Mass.) and CHARM (Brooks *et al.*, (1983), J. Comp. Chem. 4:187) may be used (hereby incorporated in its entirety by reference).

Not only is the shape of the paratope important in determining whether and how well a possible paratope will bind to an epitope, but the interaction itself, between the epitope and the paratope is a source of great information in the design of variant antibodies. As appreciated by one of skill in the art, there are a variety of ways in which this interaction can be studied. One way is to use the structural model generated, perhaps as described above, and then to use a program such as InsightII (Accelrys, San Diego, Calif.), which has a docking module, which, among other things, is capable of performing a Monte Carlo search on the conformational and orientational spaces between the paratope and its epitope. The result is that one is able to estimate where and how the epitope interacts with the paratope. In one embodiment, only a fragment, or variant, of the epitope is used to assist in determining the relevant interactions. In one embodiment, the entire epitope is used in the modeling of the interaction between the paratope and the epitope.

Through the use of these modelled structures, one is able to predict which residues are the most important in the interaction between the epitope and the paratope. Thus, in one embodiment, one is able to readily select which residues to change in order to alter the binding characteristics of the antibody. For instance, it may be apparent from the docking models that the side chains of certain residues in the paratope may sterically hinder the binding of the epitope, thus altering these residues to residues with smaller side chains may be beneficial. One can determine this in many ways. For example, one may simply look at the two models and estimate interactions based on functional groups and proximity. Alternatively, one may perform repeated pairings of epitope and paratope, as described above, in order to obtain more favorable energy interactions. One can also determine these interactions for a variety of variants of the antibody to determine alternative ways in which the antibody may bind to the epitope. One can also combine the various models to determine how one should alter the structure of the antibodies in order to obtain an antibody with the particular characteristics that are desired.

The models determined above can be tested through various techniques. For example, the interaction energy can determined with the programs discussed above in order to determine which of the variants to further examine. Also, coulumbic and van der Waals interactions are used to determine the interaction energies of the epitope and the variant paratopes. Also site directed mutagenesis is used to see if predicted changes in antibody structure actually result in the desired changes in binding characteristics. Alternatively, changes may be made to the epitope to verify that the models are correct or to determine general binding themes that may be occurring between the paratope and the epitope.

As will be appreciated by one of skill in the art, while these models will provide the guidance necessary to make the antibodies and variants thereof of the present embodiments, it may still be desirable to perform routine testing of the in silico models, perhaps through in vitro studies. In addition, as will be apparent to one of skill in the art, any modification may also have additional side effects on the activity of the antibody. For instance, while any alteration predicted to result in greater binding, may induce greater binding, it may also cause other structural changes which might reduce or alter the activity of the antibody. The determination of whether or not this is the case is routine in the art and can be achieved in many ways. For example, the activity can be tested through an ELISA test. Alternatively, the samples can be

tested through the use of a surface plasmon resonance device.

HER3 Antibodies

The present invention provides antibodies that recognize a conformational epitope of HER3. The invention is based on the surprising finding that a class of antibodies against HER3, block both ligand-dependent and ligand-independent HER3 signal transduction pathways. A class of antibodies that bind to the particular conformation epitope of HER3 is disclosed in Table 1. In one embodiment, the antibodies inhibit both ligand-dependent and ligand-independent HER3 signalling. In another embodiment, the antibodies bind to HER3 and do not block HER ligand binding to the ligand binding site (i.e. both ligand and antibody can bind HER3 concurrently).

The present invention provides antibodies that specifically bind a HER3 protein (*e.g.*, human and/or cynomologus HER3), said antibodies comprising a VH domain having an amino acid sequence of SEQ ID NO: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, and 375. The present invention provides antibodies that specifically bind a HER3 protein (*e.g.*, human and/or cynomologus HER3), said antibodies comprising a VL domain having an amino acid sequence of SEQ ID NO: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, and 374. The present invention also provides antibodies that specifically bind to a HER3 protein (*e.g.*, human and/or cynomologus HER3), said antibodies comprising a VH CDR having an amino acid sequence of any one of the VH CDRs listed in Table 1, *infra*. In particular, the invention provides antibodies that specifically bind to a HER3 protein (*e.g.*, human and/or cynomologus HER3), said antibodies comprising (or alternatively, consisting of) one, two, three, four, five or more VH CDRs having an amino acid sequence of any of the VH CDRs listed in Table 1, *infra*.

Other antibodies of the invention include amino acids that have been mutated, yet have at least 60, 70, 80, 90, 95, or 98 percent identity in the CDR regions with the CDR regions depicted in the sequences described in Table 1. In some embodiments, it includes mutant amino acid sequences wherein no more than 1, 2, 3, 4 or 5 amino acids have been mutated in the CDR regions when compared with the CDR regions depicted in the sequence described Table 1, while still maintaining their specificity for the original antibody's epitope

Other antibodies of the invention include amino acids that have been mutated, yet have at least 60, 70, 80, 90, 95, or 98 percent identity in the framework regions with the framework

regions depicted in the sequences described in Table 1. In some embodiments, it includes mutant amino acid sequences wherein no more than 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 amino acids have been mutated in the framework regions when compared with the framework regions depicted in the sequence described Table 1, while still maintaining their specificity for the original antibody's epitope. The present invention also provides nucleic acid sequences that encode VH, VL, the full length heavy chain, and the full length light chain of the antibodies that specifically bind to a HER3 protein (*e.g.*, human and/or cynomologus HER3).

The HER3 antibodies of the invention bind to the conformational epitope of HER3 comprising amino acid residues from domain 2 and domain 4 of HER3.

Table 1: Examples of HER3 Antibodies of the Present Invention

SEQ ID NUMBER	Ab region	
MOR09823		
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 8 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR2	GAVGR
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 11 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: (Chothia) 13	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 14	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 15	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 16	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTG TGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTC TTCTTTTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 17	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGC GTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGT GCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTACTGGTGCTGTTGGT CGTACTTATTATCCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTCACGTGATAATT CGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGT GTATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACC CTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 18	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 19	Heavy IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

		VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR09824		
SEQ ID NO: 20 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 21 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 25 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 27 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV
SEQ ID NO: 28 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 29 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 30 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 33	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 34	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTG TGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTC TTCTTTTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 35	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGC GTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGT GCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTTCTGCTTGGGGT CATGTTAAGTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTCACGTGATA ATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGC CGTGTATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGC ACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 36	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	Heavy IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR09825		
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 39 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 40 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 41 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 42 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 43 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 44 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 45 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
SEQ ID NO: 46 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 47 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 48 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 49 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 50	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ

		GTKVEIK
SEQ ID NO: 51	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 52	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTG TGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTC TTCTTTTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 53	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGC GTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGT GCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGCTATTAATTCTCAGGGT AAGTCTACTTATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTCACGTGATA ATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGC CGTGTATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGC ACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 54	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 55	Heavy IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR09974		
SEQ ID NO: 56 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 57 (Kabat)	HCDR2	VINPSGNFTNYADSVKG
SEQ ID NO: 58 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 59 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 60 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 61 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 62 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 63 (Chothia)	HCDR2	NPSGNF
SEQ ID NO: 64 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 65 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 66 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 67 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 68	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 69	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 70	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTG TGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTC TTCTTTTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 71	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGC GTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGT GCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTAATCCTTCTGGT AATTTTACTAATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTCACGTGATA ATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGC CGTGTATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGC ACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 72	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 73	Heavy IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10452		
SEQ ID NO: 74 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 75 (Kabat)	HCDR2	NTSPIGYTYYAGSVKG
SEQ ID NO: 76 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 77 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 78 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 79 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 80 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 81 (Chothia)	HCDR2	SPIGY
SEQ ID NO: 82 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 83 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 84 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 85 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 86	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 87	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSN TSPIGYTYYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 88	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTG TGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTC TTCTTTTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 89	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGC GTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGT GCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCAATACTTCTCCTATTGGT TATACTTATTATGCTGGTTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTCACGTGATAATT CGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGT GTATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACC CTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 90	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEA
SEQ ID NO: 91	Heavy Chain (only VH and CH1 domains)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSN TSPIGYTYYAGSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKS
MOR10701		
SEQ ID NO: 92 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 93 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRSTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 94 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 95 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 96 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 97 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 98 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 99 (Chothia)	HCDR2	GAVGRS
SEQ ID NO: 100 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 101 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 102 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 103 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 104	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ

		GTKVEIK
SEQ ID NO: 105	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 106	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 107	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGC AGAAGCACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 108	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 109	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRSTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10702		
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 111 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
SEQ ID NO: 112 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 119 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 122	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 123	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 124	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 125	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGATCAGCGCCTGGGGC CACGTGAAGTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 126	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 127	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV

		ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703		
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 130 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 131 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 132 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 134 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 138 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 140	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 141	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 142	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 143	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAACAGCCAGGGC AAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 144	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 145	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 N52S		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	HCDR2	AI**S**SQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 149 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 150 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 153 (Chothia)	HCDR2	**S**SQGKS
SEQ ID NO: 154 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW

SEQ ID NO: 156 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 157 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 158	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 159	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**S**SQG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 160	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 161	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAGCAGCCAGGGC AAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 162	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 163	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**S**SQG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 N52G		
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 165 (Kabat)	HCDR2	AI**G**SQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 171 (Chothia)	HCDR2	**G**SQGKS
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 173 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 174 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 175 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 176	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 177	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**G**SQG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 178	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA

		GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 179	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCGGCAGCCAGGGC AAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 180	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 181	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**G**SQG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 N52S_S52aN		
SEQ ID NO: 182 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	HCDR2	AI**SN**QGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 186 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 187 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 188 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 189 (Chothia)	HCDR2	**SN**QGKS
SEQ ID NO: 190 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 191 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 192 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 193 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 194	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 195	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**SN**QG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 196	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 197	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAGCAACCAGGGC AAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC

		ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 198	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 199	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**SN**QG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 A50V_N52S		
SEQ ID NO: 200 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 201 (Kabat)	HCDR2	**V**I**S**SQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 202 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 203 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 204 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 205 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 206 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 207 (Chothia)	HCDR2	**S**SQGKS
SEQ ID NO: 208 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 209 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 210 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 211 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 212	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 213	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS**V**I**S**SQG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 214	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 215	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTCATCAGCAGCCAGGGC AAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 216	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 217	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS**V**I**S**SQG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS

		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 A50V_N52G		
SEQ ID NO: 218 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 219 (Kabat)	HCDR2	**V**I**G**SQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 220 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 221 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 222 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 224 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 225 (Chothia)	HCDR2	**G**SQGKS
SEQ ID NO: 226 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 227 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 228 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 229 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 230	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 231	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS**V**I**G**SQG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 232	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 233	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTCATCGGCAGCCAGGGC AAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 234	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 235	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS**V**I**G**SQG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

MOR10703 S52aA		
SEQ ID NO: 236 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 237 (Kabat)	HCDR2	AIN**A**QGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 238 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 239 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 240 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 241 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 242 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 243 (Chothia)	HCDR2	N**A**QGKS
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 247 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 248	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 249	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN**A**QG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 250	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 251	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAACGCCCAGGGC AAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 252	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 253	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN**A**QG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10703 S52aT		
SEQ ID NO: 254 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 255 (Kabat)	HCDR2	AIN**T**QGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 256 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI

SEQ ID NO: 257 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 258 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 259 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 260 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 261 (Chothia)	HCDR2	N**T**QGKS
SEQ ID NO: 262 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 263 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 264 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 265 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 266	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 267	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN**T**QG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 268	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 269	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCATCAACACCCAGGGC AAGAGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 270	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 271	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN**T**QG KSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 R55S		
SEQ ID NO: 272 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 273 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG**S**STYYPDSVKG
SEQ ID NO: 274 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 275 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 276 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 277 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 278 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY

SEQ ID NO: 279 (Chothia)	HCDR2	GAVG**S**S
SEQ ID NO: 280 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 281 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 282 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 283 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 284	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 285	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG **S**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 286	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 287	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGC AGCAGCACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 288	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 289	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG **S**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 R55G		
SEQ ID NO: 290 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 291 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG**G**STYYPDSVKG
SEQ ID NO: 292 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 293 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 294 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 295 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 296 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 297 (Chothia)	HCDR2	GAVG**G**S
SEQ ID NO: 298 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 299 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 300 (Chothia)	LCDR2	GAS

SEQ ID NO: 301 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 302	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 303	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG **G**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 304	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 305	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGC GGAAGCACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 306	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 307	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG **G**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 R55K		
SEQ ID NO: 308 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 309 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG**K**STYYPDSVKG
SEQ ID NO: 310 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 311 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 312 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 313 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 314 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 315 (Chothia)	HCDR2	GAVG**K**S
SEQ ID NO: 316 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 317 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 318 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 319 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 320	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 321	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG **K**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS

SEQ ID NO: 322	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 323	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGC AAAAGCACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 324	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 325	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG **K**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR10701 deletion S56		
SEQ ID NO: 326 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 327 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 328 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 329 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 330 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 331 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 332 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 333 (Chothia)	HCDR2	GAVGRT
SEQ ID NO: 334 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 335 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 336 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 337 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 338	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 339	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG RTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 340	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAG TGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGGTATCA GCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAG AGCGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAG CAGCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 341	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGA GACTGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGC AGAACCTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACA GCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT

		GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCACC CTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 342	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 343	Heavy IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG RTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
MOR12609		
SEQ ID NO: 344 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 345 (Kabat)	HCDR2	VINGLGYTTFYADSVKG
SEQ ID NO: 346 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 347 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 348 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 349 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 350 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 351 (Chothia)	HCDR2	NGLGYT
SEQ ID NO: 352 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 353 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 354 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 355 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 356	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 357	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVINGLG YTTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSS
SEQ ID NO: 358	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTG TGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTC TTCTTTTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 359	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGC GTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGT GCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTATTAATGGTCTTGGT TATACTACTTTTTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTCACGTGATA ATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGC CGTGTATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGC ACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 360	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 361	Heavy IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVINGLG YTTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS

		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
MOR12610		
SEQ ID NO: 362 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 363 (Kabat)	HCDR2	GTGPYGGTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 364 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 365 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 366 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 367 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 368 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 369 (Chothia)	HCDR2	GPYGG
SEQ ID NO: 370 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 371 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 372 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 373 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 374	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 375	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGTGPYG GTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 376	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTG TGACCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGGTACCA GCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAA AGCGGGGTCCCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTTTACCCTGA CCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTC TTCTTTTCCTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 377	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGC GTCTGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGT GCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGGTACTGGTCCTTATGGT GGTACTTATTATCCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCATTTCACGTGATAATT CGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGT GTATTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACC CTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 378	Light Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 379	Heavy IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGTGPYG GTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

Other antibodies of the invention include those where the amino acids or nucleic acids encoding the amino acids have been mutated, yet have at least 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, and 99 percent identity to the sequences described in Table 1. In some embodiments, it include mutant amino acid sequences wherein no more than 1, 2, 3, 4 or 5 amino acids have been mutated in the variable regions when compared with the variable regions depicted in the sequence described in Table 1, while retaining substantially the same therapeutic activity.

Since each of these antibodies or fragments thereof can bind to HER3, the VH, VL, full length light chain, and full length heavy chain sequences (amino acid sequences and the nucleotide sequences encoding the amino acid sequences) can be "mixed and matched" to create other HER3-binding antibodies of the invention. Such "mixed and matched" HER3-binding antibodies can be tested using the binding assays known in the art (*e.g.*, ELISAs, and other assays described in the Example section). When these chains are mixed and matched, a VH sequence from a particular VH/VL pairing should be replaced with a structurally similar VH sequence. Likewise a full length heavy chain sequence from a particular full length heavy chain / full length light chain pairing should be replaced with a structurally similar full length heavy chain sequence. Likewise, a VL sequence from a particular VH/VL pairing should be replaced with a structurally similar VL sequence. Likewise a full length light chain sequence from a particular full length heavy chain / full length light chain pairing should be replaced with a structurally similar full length light chain sequence. Accordingly, in one aspect, the invention provides an isolated monoclonal antibody or fragment thereof having: a heavy chain variable region comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NO: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, and 375; and a light chain variable region comprising an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, and 374; wherein the antibody specifically binds to HER3 (*e.g.*, human and/or cynomologus).

In another aspect, the present invention provides HER3-binding antibodies that comprise the heavy chain and light chain CDR1s, CDR2s and CDR3s as described in Table 1, or combinations thereof. The amino acid sequences of the VH CDR1s of the antibodies are shown in SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, and 368. The amino acid sequences of the VH CDR2s of the antibodies and are shown in SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111,

117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, and 369. The amino acid sequences of the VH CDR3s of the antibodies are shown in SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, and 370. The amino acid sequences of the VL CDR1s of the antibodies are shown in SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, and 371. The amino acid sequences of the VL CDR2s of the antibodies are shown in SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, and 372. The amino acid sequences of the VL CDR3s of the antibodies are shown in SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, and 373. The CDR regions are delineated using the Kabat system (Kabat *et al.*, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia *et al.*, (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia *et al.*, (1989) Nature 342: 877-883; and Al-Lazikani *et al.*, (1997) J. Mol. Biol. 273, 927-948).

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 2; a CDR2 of SEQ ID NO: 3; a CDR3 of SEQ ID NO: 4; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 5; a CDR2 of SEQ ID NO: 6; and a CDR3 of SEQ ID NO: 7.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 20; a CDR2 of SEQ ID NO: 21; a CDR3 of SEQ ID NO: 22; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 23; a CDR2 of SEQ ID NO: 24; and a CDR3 of SEQ ID NO: 25.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 38; a CDR2 of SEQ ID NO: 39; a CDR3 of SEQ ID NO: 40; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 41; a CDR2 of SEQ ID NO: 42; and a CDR3 of SEQ ID NO: 43.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 56; a CDR2 of SEQ ID NO: 57; a CDR3 of SEQ ID NO: 58; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 59; a CDR2 of SEQ ID NO: 60; and a CDR3 of SEQ ID NO: 61.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 74; a CDR2 of SEQ ID NO: 75; a CDR3 of SEQ ID NO: 76; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 77; a CDR2 of SEQ ID NO: 78; and a CDR3 of SEQ ID NO: 79.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 92; a CDR2 of SEQ ID NO: 93; a CDR3 of SEQ ID NO: 94; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 95; a CDR2 of SEQ ID NO: 96; and a CDR3 of SEQ ID NO: 97.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 110; a CDR2 of SEQ ID NO: 111; a CDR3 of SEQ ID NO: 112; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 113; a CDR2 of SEQ ID NO: 114; and a CDR3 of SEQ ID NO: 115.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 128; a CDR2 of SEQ ID NO: 129; a CDR3 of SEQ ID NO: 130; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 131; a CDR2 of SEQ ID NO: 132; and a CDR3 of SEQ ID NO: 133.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 146; a CDR2 of SEQ ID NO: 147; a CDR3 of SEQ ID NO: 148; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 149; a CDR2 of SEQ ID NO: 150; and a CDR3 of SEQ ID NO: 151.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 164; a CDR2 of SEQ ID NO: 165; a CDR3 of SEQ ID NO: 166; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 167; a CDR2 of SEQ ID NO: 168; and a CDR3 of SEQ ID NO: 169.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 182; a CDR2 of SEQ ID NO: 183; a CDR3 of SEQ ID NO:

184; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 185; a CDR2 of SEQ ID NO: 186; and a CDR3 of SEQ ID NO: 187.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 200; a CDR2 of SEQ ID NO: 201; a CDR3 of SEQ ID NO: 202; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 203; a CDR2 of SEQ ID NO: 204; and a CDR3 of SEQ ID NO: 205.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 218; a CDR2 of SEQ ID NO: 219; a CDR3 of SEQ ID NO: 220; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 221; a CDR2 of SEQ ID NO: 222; and a CDR3 of SEQ ID NO: 223.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 236; a CDR2 of SEQ ID NO: 237; a CDR3 of SEQ ID NO: 238; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 239; a CDR2 of SEQ ID NO: 240; and a CDR3 of SEQ ID NO: 241.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 254; a CDR2 of SEQ ID NO: 255; a CDR3 of SEQ ID NO: 256; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 257; a CDR2 of SEQ ID NO: 258; and a CDR3 of SEQ ID NO: 259.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 272; a CDR2 of SEQ ID NO: 273; a CDR3 of SEQ ID NO: 274; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 275; a CDR2 of SEQ ID NO: 276; and a CDR3 of SEQ ID NO: 277.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 290; a CDR2 of SEQ ID NO: 291; a CDR3 of SEQ ID NO: 292; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 293; a CDR2 of SEQ ID NO: 294; and a CDR3 of SEQ ID NO: 295.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 308; a CDR2 of SEQ ID NO: 309; a CDR3 of SEQ ID NO: 310; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 311; a CDR2 of SEQ ID NO: 312; and a CDR3 of SEQ ID NO: 313.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 326; a CDR2 of SEQ ID NO: 327; a CDR3 of SEQ ID NO: 328; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 329; a CDR2 of SEQ ID NO: 330; and a CDR3 of SEQ ID NO: 331.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 344; a CDR2 of SEQ ID NO: 345; a CDR3 of SEQ ID NO: 346; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 347; a CDR2 of SEQ ID NO: 348; and a CDR3 of SEQ ID NO: 349.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 362; a CDR2 of SEQ ID NO: 363; a CDR3 of SEQ ID NO: 364; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 365; a CDR2 of SEQ ID NO: 366; and a CDR3 of SEQ ID NO: 367.

In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO. 15 and VL of SEQ ID NO: 14. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 33 and VL of SEQ ID NO: 32. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 51 and VL of SEQ ID NO: 50. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a SEQ ID NO: 69 and VL of SEQ ID NO: 68. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 87 and VL of SEQ ID NO: 86. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 105 and VL of SEQ ID NO: 104. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 123 and VL of SEQ ID NO: 122. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 141 and VL of SEQ ID NO: 140. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 159 and VL of SEQ ID NO: 158. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 177 and VL of SEQ ID NO: 176. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 195 and VL of SEQ ID NO: 194. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 213 and VL of SEQ ID NO: 212. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 231 and VL of SEQ ID NO: 230. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 249 and VL of SEQ ID NO: 248. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 267 and VL of SEQ ID NO: 266. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH

of SEQ ID NO: 285 and VL of SEQ ID NO: 284. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 303 and VL of SEQ ID NO: 302. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 321 and VL of SEQ ID NO: 320. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 339 and VL of SEQ ID NO: 338. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 357 and VL of SEQ ID NO: 356. In a specific embodiment, an antibody that binds to HER3 comprises a VH of SEQ ID NO: 375 and VL of SEQ ID NO: 374.In one embodiment, the HER3 antibodies are antagonist antibodies. In certain embodiments, an antibody that binds to HER3 is an antibody that is described in Table 1.

As used herein, a human antibody comprises heavy or light chain variable regions or full length heavy or light chains that are "the product of" or "derived from" a particular germline sequence if the variable regions or full length chains of the antibody are obtained from a system that uses human germline immunoglobulin genes. Such systems include immunizing a transgenic mouse carrying human immunoglobulin genes with the antigen of interest or screening a human immunoglobulin gene library displayed on phage with the antigen of interest. A human antibody that is "the product of" or "derived from" a human germline immunoglobulin sequence can be identified as such by comparing the amino acid sequence of the human antibody to the amino acid sequences of human germline immunoglobulins and selecting the human germline immunoglobulin sequence that is closest in sequence (*i.e.*, greatest % identity) to the sequence of the human antibody. A human antibody that is "the product of" or "derived from" a particular human germline immunoglobulin sequence may contain amino acid differences as compared to the germline sequence, due to, for example, naturally occurring somatic mutations or intentional introduction of site-directed mutations. However, in the VH or VL framework regions, a selected human antibody typically is at least 90% identical in amino acids sequence to an amino acid sequence encoded by a human germline immunoglobulin gene and contains amino acid residues that identify the human antibody as being human when compared to the germline immunoglobulin amino acid sequences of other species (*e.g.*, murine germline sequences). In certain cases, a human antibody may be at least 60%, 70%, 80%, 90%, or at least 95%, or even at least 96%, 97%, 98%, or 99% identical in amino acid sequence to the amino acid sequence encoded by the germline immunoglobulin gene. Typically, a recombinant human antibody will display no more than 10 amino acid differences from the amino acid sequence encoded by the human germline immunoglobulin gene in the VH or VL framework regions. In certain cases, the

human antibody may display no more than 5, or even no more than 4, 3, 2, or 1 amino acid difference from the amino acid sequence encoded by the germline immunoglobulin gene. Different germlined versions using the VH and VL germline sequences for a representative number of HER3 antibodies is shown in Table 2, using Kabat. The CDR positions are highlighted in boldface. The notation used in the Tables with germlined sequences is as follows: MOR10701-VH_3-07 means MOR10701 CDR loops in framework regions of VH germline sequence 3-07 (nomenclature is according to Vbase), MOR10703-VK_L1 means CDR from MOR10703 in germline framework regions from VK_L1, where VK is the kappa light chain.

Table 2: Different germlined versions of a selected number of representative antibodies

SEQ ID NUMBER	Sequence Name	Amino Acid Sequence
	MOR10701 VH domain	
SEQ ID NO: 380	MOR10701-VH_3-07	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**VTGAVGRSTYYPD SVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 381	MOR10701-VH_3-09	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 382	MOR10701-VH_3-11	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WIRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 383	MOR10701-VH_3-13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQATGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 384	MOR10701-VH_3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 385	MOR10701-VH_3-20	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 386	MOR10701-VH_3-21	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 387	MOR10701-VH_3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 388	MOR10701-VH_3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**VTGAVGRSTYYPD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 389	MOR10701-VH_3-30.3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**VTGAVGRSTYYPD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 390	MOR10701-VH_3-30.5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**VTGAVGRSTYYPD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 391	MOR10701-VH_3-33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**VTGAVGRSTYYPD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 392	MOR10701-VH_3-43	EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 393	MOR10701-VH_3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 394	MOR10701-VH_3-49	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFS**SYAMS**WFRQAPGKGLEWVG**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 395	MOR10701-VH_3-53	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 396	MOR10701-VH_3-64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEYVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMGSLRAEDMAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 397	MOR10701-VH_3-66	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 398	MOR10701-VH_3-72	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**VTGAVGRSTYYPD SVKG**RFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 399	MOR10701-VH_3-73	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQASGKGLEWVG**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 400	MOR10701-VH_3-74	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLVWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 401	MOR10701-VH_3-d	EVQLVESRGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDS VKG**RFTISRDNSKNTLHLQMNSLRAEDTAVYYCKK**WGDEGFDI**
	MOR10703 VH domain	

SEQ ID NO: 402	MOR10703-VH_3-07	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 403	MOR10703-VH_3-09	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 404	MOR10703-VH_3-11	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WIRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 405	MOR10703-VH_3-13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQATGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 406	MOR10703-VH_3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 407	MOR10703-VH_3-20	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 408	MOR10703-VH_3-21	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 409	MOR10703-VH_3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 410	MOR10703-VH_3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AINSQGKSTYYAD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 411	MOR10703-VH_3-30.3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AINSQGKSTYYAD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 412	MOR10703-VH_3-30.5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AINSQGKSTYYAD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 413	MOR10703-VH_3-33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AINSQGKSTYYAD SVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 414	MOR10703-VH_3-43	EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNSKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 415	MOR10703-VH_3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 416	MOR10703-VH_3-49	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFS**SYAMS**WFRQAPGKGLEWVG**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 417	MOR10703-VH_3-53	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 418	MOR10703-VH_3-64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEYVS**AINSQGKSTYYADSV KG**RFTISRDNSKNTLYLQMGSLRAEDMAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 419	MOR10703-VH_3-66	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 420	MOR10703-VH_3-72	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 421	MOR10703-VH_3-73	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQASGKGLEWVG**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 422	MOR10703-VH_3-74	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLVWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 423	MOR10703-VH_3-d	EVQLVESRGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADS VKG**RFTISRDNSKNTLHLQMNSLRAEDTAVYYCKK**WGDEGFDI**
	MOR10701 VK domain	
SEQ ID NO: 424	MOR10701-VKI_O12 (same as MOR10701 wt)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 425	MOR10701-VKI_O2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 426	MOR10701-VKI_O18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 427	MOR10701-VKI_O8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 428	MOR10701-VKI_A20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 429	MOR10701-VKI_A30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKRLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 430	MOR10701-VKI_L14	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WFQQKPGKVPKHLIY**GASSLQS**GVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 431	MOR10701-VKI_L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WFQQKPGKAPKSLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 432	MOR10701-VKI_L15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPEKAPKSLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 433	MOR10701-VKI_L4	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 434	MOR10701-VKI_L18	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 435	MOR10701-VKI_L5	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**

SEQ ID NO: 436	MOR10701-VKI_L19	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 437	MOR10701-VKI_L8	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 438	MOR10701-VKI_L23	AIRMTQSPFSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPAKAPKLFIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 439	MOR10701-VKI_L9	AIRMTQSPSSFSASTGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISCLQSEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 440	MOR10701-VKI_L24	VIWMTQSPSLLSASTGDRVTISC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPELLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISCLQSEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 441	MOR10701-VKI_L11	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 442	MOR10701-VKI_L12	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC**QQYSSFPTT**
	MOR10701 VK domain	
SEQ ID NO: 443	MOR10703-VKI_O12 (same as MOR10703 wt)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 444	MOR10703-VKI_O2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 445	MOR10703-VKI_O18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 446	MOR10703-VKI_O8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 447	MOR10703-VKI_A20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 448	MOR10703-VKI_A30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKRLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 449	MOR10703-VKI_L14	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WFQQKPGKVPKHLIY**GASSLQS**GVPSRFS GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 450	MOR10703-VKI_L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WFQQKPGKAPKSLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 451	MOR10703-VKI_L15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPEKAPKSLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 452	MOR10703-VKI_L4	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 453	MOR10703-VKI_L18	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 454	MOR10703-VKI_L5	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 455	MOR10703-VKI_L19	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 456	MOR10703-VKI_L8	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 457	MOR10703-VKI_L23	AIRMTQSPFSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPAKAPKLFIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 458	MOR10703-VKI_L9	AIRMTQSPSSFSASTGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISCLQSEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 459	MOR10703-VKI_L24	VIWMTQSPSLLSASTGDRVTISC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPELLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISCLQSEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 460	MOR10703-VKI_L11	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 461	MOR10703-VKI_L12	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC**QQYSSFPTT**

Table 3: JH segments

SEQ ID NO: 462	JH1	WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 463	JH2	WGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 464	JH3	WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 465	JH4	WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 466	JH5	WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 467	JH6	WGQGTTVTVSS

Table 4: JK segments

SEQ ID NO: 468	JK1	FGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 469	JK2	FGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 470	JK3	FGPGTKVDIK
SEQ ID NO: 471	JK4	FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 472	JK5	FGQGTRLEIK

Any combination of the VH-germlined sequences with a JH segments can be used. Representative examples of combinations are shown in Table 5.

Table 5: Representative examples of combinations of the VH-germlined sequences with a JH segments.

SEQ ID NO: 473	MOR10701-VH_3-15_JH1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**VTGAVGRST YYPDSVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 474	MOR10701-VH_3-15_JH3	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**VTGAVGRST YYPDSVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI** WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 475	MOR10703-VH_3-15_JH1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**AINSQGKSTY YADSVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 476	MOR10703-VH_3-15_JH3	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**AINSQGKSTY YADSVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI** WGQGTMVTVSS

Any combination of the VL-germlined sequences with a JK segments can be used. Representative examples of combinations are shown in Table 6.

Table 6: Representative examples of combinations of the VK-germlined sequences with a JK segments

SEQ ID NO: 477	MOR10701-VKI_O2_JK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 478	MOR10701-VKI_O2_JK4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 479	MOR10703-VKI_A20_JK4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GASSLQS**GVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC**QQYSSFPTT**FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 480	MOR10703-VKI_A20_JK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GASSLQS**GVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC**QQYSSFPTT**FGQGTKVEIK

Once VH has been combined with JH and VK with JK, then any combination of VH or JH with VK or JK, can be used. In one embodment, any of the VH germlined regions can be combined with any of the VK (VL) germlined regions for each antibody. A representative number of examples of combinations is shown in Table 7.

Table 7: Representative examples of combinations of germlined sequences

	Combination 1	
SEQ ID NO: 481	MOR10701-VH 3-15_JH3	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**VTGAVGRSTY YPDSVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI**WGQGTMVTVSS

SEQ ID NO: 482	MOR10701-VKI_A30_JK4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKAPKRLIY**GASSLQS**GVPSR FSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGGGTKVEIK
	Combination 2	
SEQ ID NO: 483	MOR10701-VH_3-30_JH1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**VTGAVGRST YYPDSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEGFDI**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 484	MOR10701-VKI_L1_JK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WFQQKPGKAPKSLIY**GASSLQS**GVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGQGTKLEIK
	Combination 3	
SEQ ID NO: 485	MOR10701-VH_3-30_JH2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**VTGAVGRST YYPDSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEGFDI**WGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 486	MOR10701-VKI_L1_JK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WFQQKPGKAPKSLIY**GASSLQS**GVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGQGTKLEIK
	Combination 4	
SEQ ID NO: 487	MOR10703-VH_3-20_JH5	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTY YADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCAR**WGDEGFDI**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 488	MOR10703-VKI_L15_JK3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPEKAPKSLIY**GASSLQS**GVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGPGTKVDIK
	Combination 5	
SEQ ID NO: 489	MOR10703-VH_3-33_JH2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AINSQGKSTY YADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**WGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 490	MOR10703-VKI_A20_JK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GASSLQS**GVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC**QQYSSFPTT**FGQGTKVEIK
	Combination 6	
SEQ ID NO: 491	MOR10703-VH_3-33_JH3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AINSQGKSTY YADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 492	MOR10703-VKI_A20_JK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GASSLQS**GVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC**QQYSSFPTT**FGQGTKLEIK

In one embodiment, the invention pertains to a heavy chain variable region comprising a sequence of Xaa_1-HCDR1-Xaa_2-HCDR2-Xaa_3-HCDR3-Xaa_4 where the heavy chain HCDR1, HCDR2, HCDR3 are any heavy chain CDRs selected from Tables 1 and 2. For illustrative purposes only, the sequence can be:

Xaa_1 - SYAMS - Xaa_2 - AINSQGKSTYYADSVKG - Xaa_3 - WGDEGFDI - Xaa_4 (SEQ ID NO: 493), where,

Xaa_1 is framework region of any 30 amino acids;

Xaa_2 is framework region of any 14 amino acids;

Xaa_3 is framework region of any 32 amino acids;

Xaa_4 is framework region of any 11 amino acids;

In one embodiment, the invention pertains to a light chain variable region comprising a sequence of Xaa_1-LCDR1-Xaa_2-LCDR2-Xaa_3-LCDR3-Xaa_4, where the light chain LCDR1,

LCDR2, LCDR3 are any light chain CDRs selected from Tables 1 and 2. For illustrative purposes only, the sequence can be:

Xaa_1 - RASQGISNWLA - Xaa_2 - GASSLQS - Xaa_3 - QQYSSFPTT - Xaa_4 (SEQ ID NO: 494), where,

Xaa_1 is a framework region of any 23 amino acids;

Xaa_2 is a framework region of any 15 amino acids;

Xaa_3 is a framework region of any 32 amino acids; and

Xaa_4 is a framework region of any 10 amino acids.

The antibodies disclosed herein can be derivatives of single chain antibodies, diabodies, domain antibodies, nanobodies, and unibodies. A "single-chain antibody" (scFv) consists of a single polypeptide chain comprising a VL domain linked to a VH domain, wherein VL domain and VH domain are paired to form a monovalent molecule. Single chain antibody can be prepared according to method known in the art (see, for example, Bird *et al.*, (1988) Science 242:423-426 and Huston *et al.*, (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). A "disbud" consists of two chains, each chain comprising a heavy chain variable region connected to a light chain variable region on the same polypeptide chain connected by a short peptide linker, wherein the two regions on the same chain do not pair with each other but with complementary domains on the other chain to form a bispecific molecule. Methods of preparing diabodies are known in the art (See, e.g., Holliger *et al.*, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448, and Poljak *et al.*, (1994) Structure 2:1121-1123). Domain antibodies (dAbs) are small functional binding units of antibodies, corresponding to the variable regions of either the heavy or light chains of antibodies. Domain antibodies are well expressed in bacterial, yeast, and mammalian cell systems. Further details of domain antibodies and methods of production thereof are known in the art (see, for example, U.S. Pat. Nos. 6,291,158; 6,582,915; 6,593,081; 6,172,197; 6,696,245; European Patents 0368684 & 0616640; WO05/035572, WO04/101790, WO04/081026, WO04/058821, WO04/003019 and WO03/002609. Nanobodies are derived from the heavy chains of an antibody. A nanobody typically comprises a single variable domain and two constant domains (CH2 and CH3) and retains antigen-binding capacity of the original antibody. Nanobodies can be prepared by methods known in the art (See e.g., U.S. Pat. No. 6,765,087, U.S. Pat. No. 6,838,254, WO 06/079372). Unibodies consist of one light chain and one heavy chain of a IgG4 antibody.

Unibodies may be made by the removal of the hinge region of IgG4 antibodies. Further details of unibodies and methods of preparing them may be found in WO2007/059782.

Homologous antibodies

In yet another embodiment, the present invention provides an antibody or fragment thereof comprising amino acid sequences that are homologous to the sequences described in Table 1, and said antibody binds to a HER3 protein (*e.g.*, human and/or cynomologus HER3), and retains the desired functional properties of those antibodies described in Table 1.

For example, the invention provides an isolated monoclonal antibody (or a functional fragment thereof) comprising a heavy chain variable region and a light chain variable region, wherein the heavy chain variable region comprises an amino acid sequence that is at least 80%, at least 90%, or at least 95% identical to an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, and 375; the light chain variable region comprises an amino acid sequence that is at least 80%, at least 90%, or at least 95% identical to an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, and 374; the antibody binds to HER3 (*e.g.*, human and/or cynomologus HER3) and neutralizes the signaling activity of HER3, which can be measured in a phosphorylation assay or other measure of HER signaling (e.g., phospo-HER3 assays, phospho-Akt assays, cell proliferation, and ligand blocking assays as described in the Examples). Also includes within the scope of the invention are variable heavy and light chain parental nucleotide sequences; and full length heavy and light chain sequences optimized for expression in a mammalian cell. Other antibodies of the invention include amino acids or nucleic acids that have been mutated, yet have at least 60, 70, 80, 90, 95, or 98% percent identity to the sequences described above. In some embodiments, it include mutant amino acid sequences wherein no more than 1, 2, 3, 4 or 5 amino acids have been mutated by amino acid deletion, insertion or substitution in the variable regions when compared with the variable regions depicted in the sequence described above.

In other embodiments, the VH and/or VL amino acid sequences may be 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% or 99% identical to the sequences set forth in Table 1. In other embodiments, the VH and/or VL amino acid sequences may be identical except an amino acid substitution in no more than 1,2,3,4 or 5 amino acid position. An antibody having

VH and VL regions having high (*i. e.*, 80% or greater) identity to the VH and VL regions of the antibodies described in Table 1 can be obtained by mutagenesis (*e.g.*, site-directed or PCR-mediated mutagenesis), followed by testing of the encoded altered antibody for retained function using the functional assays described herein.

In other embodiments, the variable regions of heavy chain and/or light chain nucleotide sequences may be 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% or 99% identical to the sequences set forth above.

As used herein, "percent identity" between the two sequences is a function of the number of identical positions shared by the sequences (*i.e.*, % identity equals number of identical positions/total number of positions x 100), taking into account the number of gaps, and the length of each gap, which needs to be introduced for optimal alignment of the two sequences. The comparison of sequences and determination of percent identity between two sequences can be accomplished using a mathematical algorithm, as described in the non-limiting examples below.

Additionally or alternatively, the protein sequences of the present invention can further be used as a "query sequence" to perform a search against public databases to, for example, identifies related sequences. For example, such searches can be performed using the BLAST program (version 2.0) of Altschul *et al.,* (1990) J.Mol. Biol. 215:403-10.

Antibodies with Conservative Modifications

In certain embodiments, an antibody of the invention has a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2, and CDR3 sequences and a light chain variable region comprising CDR1, CDR2, and CDR3 sequences, wherein one or more of these CDR sequences have specified amino acid sequences based on the antibodies described herein or conservative modifications thereof, and wherein the antibodies retain the desired functional properties of the HER3-binding antibodies of the invention.

Accordingly, the invention provides an isolated HER3 monoclonal antibody, or a fragment thereof, consisting of a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2, and CDR3 sequences and a light chain variable region comprising CDR1, CDR2, and CDR3 sequences, wherein: the heavy chain variable region CDR1 amino acid sequences are selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296,

308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, and 368, and conservative modifications thereof; the heavy chain variable region CDR2 amino acid sequences are selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, and 369 and conservative modifications thereof; the heavy chain variable region CDR3 amino acid sequences are selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, and 370 and conservative modifications thereof; the light chain variable regions CDR1 amino acid sequences are selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, and 371and conservative modifications thereof; the light chain variable regions CDR2 amino acid sequences are selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, and 372, and conservative modifications thereof; the light chain variable regions of CDR3 amino acid sequences are selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, and 373, and conservative modifications thereof; the antibody or fragment thereof specifically binds to HER3, and neutralizes HER3 activity by inhibiting a HER signaling pathway, which can be measured in a phosphorylation assay or other measure of HER signaling (e.g., phospo-HER3 assays, phospho-Akt assays, cell proliferation, and ligand blocking assays as described in the Examples).

Antibodies That Bind to the Same Epitope

The present invention provides antibodies that interacts with (e.g., by binding, steric hindrance, stabilizing/destabilizing, spatial distribution) the same epitope as do the HER3-binding antibodies described in Table 1 and Fig. 7. Additional antibodies can therefore be identified based on their ability to cross-compete (*e.g.*, to competitively inhibit the binding of,

in a statistically significant manner) with other antibodies of the invention in HER3 binding assays. The ability of a test antibody to inhibit the binding of antibodies of the present invention to a HER3 protein (*e.g.*, human and/or cynomologus HER3) demonstrates that the test antibody can compete with that antibody for binding to HER3; such an antibody may, according to non-limiting theory, bind to the same or a related (*e.g.*, a structurally similar or spatially proximal) epitope on the HER3 protein as the antibody with which it competes. In a certain embodiment, the antibody that binds to the same epitope on HER3 as the antibodies of the present invention is a human monoclonal antibody. Such human monoclonal antibodies can be prepared and isolated as described herein.

In one embodiment, the antibody or fragments thereof binds to both domain 2 and domain 4 of HER3 to hold the HER3 in an inactive conformation which prevents exposure of an dimerization loop present within domain 2. This prevents heterodimerizaton with other family members, such as HER1, HER2, and HER4. The antibodies of fragments thereof inhibit both ligand dependent and ligand-independent HER3 signal transduction.

In another embodiment, the antibody or fragment thereof binds to both domain 2 and domain 4 of HER3 and without blocking the concurrent binding of a HER3 ligand such as neuregulin. While not required to provide a theory, it is feasible that the antibody or fragment thereof binding to both domain 2 and domain 4 of HER3, holds HER3 in an inactive conformation without blocking the ligand binding site on HER3. Thus a HER3 ligand (e.g., neuregulin) is able to bind to HER3 at the same time as the antibody or fragment thereof.

The antibodies of the invention or fragments thereof inhibit both ligand dependent and independent activation of HER3 without preventing ligand binding. This is considered advantageous for the following reasons:

(i) The therapeutic antibody would have clinical utility in a broad spectrum of tumors than an antibody which targeted a single mechanism of HER3 activation (i.e. ligand dependent or ligand independent) since distinct tumor types are driven by each mechanism.

(ii) The therapeutic antibody would be efficacious in tumor types where both mechanisms of HER3 activation are simultaneously involved. An antibody targeting a single mechanism of HER3 activation (i.e. ligand dependent or ligand independent) would display little or no efficacy in these tumor types

(iii) The efficacy of an antibody which inhibits ligand dependent activation of HER3 without preventing ligand binding would be less likely to be adversely affected by increasing concentrations of ligand. This would translate to either increased efficacy in a tumor type driven by very high concentrations of HER3 ligand or a reduced drug resistance liability where resistance is mediated by up-regulation of HER3 ligands.

(iv) An antibody which inhibits HER3 activation by stabilizing the inactive form would be less prone to drug resistance driven by alternative mechanisms of HER3 activation.

Consequently, the antibodies of the invention may be used to treat conditions where existing therapeutic antibodies are clinically ineffective.

Engineered and Modified Antibodies

An antibody of the invention further can be prepared using an antibody having one or more of the VH and/or VL sequences shown herein as starting material to engineer a modified antibody, which modified antibody may have altered properties from the starting antibody. An antibody can be engineered by modifying one or more residues within one or both variable regions (*i. e.*, VH and/or VL), for example within one or more CDR regions and/or within one or more framework regions. Additionally or alternatively, an antibody can be engineered by modifying residues within the constant region(s), for example to alter the effector function(s) of the antibody.

One type of variable region engineering that can be performed is CDR grafting. Antibodies interact with target antigens predominantly through amino acid residues that are located in the six heavy and light chain complementarity determining regions (CDRs). For this reason, the amino acid sequences within CDRs are more diverse between individual antibodies than sequences outside of CDRs. Because CDR sequences are responsible for most antibody-antigen interactions, it is possible to express recombinant antibodies that mimic the properties of specific naturally occurring antibodies by constructing expression vectors that include CDR sequences from the specific naturally occurring antibody grafted onto framework sequences from a different antibody with different properties (see, *e.g.*, Riechmann *et al.*, (1998) Nature 332:323-327; Jones *et al.*, (1986) Nature 321:522-525; Queen *et al.*, (1989) Proc. Natl. Acad., U.S.A. 86:10029-10033; U.S. Patent No. 5,225,539 to Winter, and U.S. Patent Nos. 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 and 6,180,370 to Queen *et al.*)

Accordingly, another embodiment of the invention pertains to an isolated HER3 binding monoclonal antibody, or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region comprising CDR1 sequences having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, and 368; CDR2 sequences having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, and 369; CDR3 sequences having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, and 370, respectively; and a light chain variable region having CDR1 sequences having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, and 371; CDR2 sequences having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, and 372; and CDR3 sequences consisting of an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 135, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, and 373, respectively. Thus, such antibodies contain the VH and VL CDR sequences of monoclonal antibodies, yet may contain different framework sequences from these antibodies.Such framework sequences can be obtained from public DNA databases or published references that include germline antibody gene sequences. For example, germline DNA sequences for human heavy and light chain variable region genes can be found in the "Vase" human germline sequence database (available on the Internet at www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase), as well as in Kabat *et al.*, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia *et al.,* (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia *et al.,* (1989) Nature 342:877-883; and Al-Lazikani *et al.,* (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948; Tomlinson *et al.*, (1992) J. fol. Biol. 227:776-798; and Cox *et al.*, (1994) Eur. J Immunol. 24:827-836; the contents of each of which are expressly incorporated herein by reference.

An example of framework sequences for use in the antibodies of the invention are those that are structurally similar to the framework sequences used by selected antibodies of the invention, *e.g.*, consensus sequences and/or framework sequences used by monoclonal antibodies of the invention. The VH CDR1, 2 and 3 sequences, and the VL CDR1, 2 and 3 sequences, can be grafted onto framework regions that have the identical sequence as that found in the germline immunoglobulin gene from which the framework sequence derive, or the CDR sequences can be grafted onto framework regions that contain one or more mutations as compared to the germline sequences. For example, it has been found that in certain instances it is beneficial to mutate residues within the framework regions to maintain or enhance the antigen binding ability of the antibody (see *e.g.*, U.S. Patent Nos. 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 and 6,180,370 to Queen *et al*).

Another type of variable region modification is to mutate amino acid residues within the VH and/or VL CDR1, CDR2 and/or CDR3 regions to thereby improve one or more binding properties (*e.g.*, affinity) of the antibody of interest, known as "affinity maturation." Site-directed mutagenesis or PCR-mediated mutagenesis can be performed to introduce the mutation(s) and the effect on antibody binding, or other functional property of interest, can be evaluated in *in vitro* or *in vivo* assays as described herein and provided in the Examples. Conservative modifications (as discussed above) can be introduced. The mutations may be amino acid substitutions, additions or deletions. Moreover, typically no more than one, two, three, four or five residues within a CDR region are altered.

Accordingly, in another embodiment, the invention provides isolated HER3 binding monoclonal antibodies, or fragment thereof, consisting of a heavy chain variable region having: a VH CDR1 region consisting of an amino acid sequence selected from the group having SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134,146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, and 368 or an amino acid sequence having one, two, three, four or five amino acid substitutions, deletions or additions as compared to SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, and 368; a VH CDR2 region having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, and 369 or an amino acid sequence having one, two, three, four or five amino acid

substitutions, deletions or additions as compared to SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, and 369; a VH CDR3 region having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, and 370, or an amino acid sequence having one, two, three, four or five amino acid substitutions, deletions or additions as compared to SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, and 370; a VL CDR1 region having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, and 371, or an amino acid sequence having one, two, three, four or five amino acid substitutions, deletions or additions as compared to SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, and 371; a VL CDR2 region having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, and 372, or an amino acid sequence having one, two, three, four or five amino acid substitutions, deletions or additions as compared to SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, and 372; and a VL CDR3 region having an amino acid sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 135, 139, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, and 373, or an amino acid sequence having one, two, three, four or five amino acid substitutions, deletions or additions as compared to SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 135, 139, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, and 373.

Grafting Antibody Fragments Into Alternative Frameworks or Scaffolds

A wide variety of antibody/ immunoglobulin frameworks or scaffolds can be employed so long as the resulting polypeptide includes at least one binding region which specifically binds to HER3. Such frameworks or scaffolds include the 5 main idiotypes of human immunoglobulins, or fragments thereof, and include immunoglobulins of other animal species, preferably having humanized aspects. Novel frameworks, scaffolds and fragments continue to be discovered and developed by those skilled in the art.

In one aspect, the invention pertains to generating non-immunoglobulin based antibodies using non- immunoglobulin scaffolds onto which CDRs of the invention can be grafted. Known or future non-immunoglobulin frameworks and scaffolds may be employed, as long as they comprise a binding region specific for the target HER3 protein (*e.g.*, human and/or cynomologus HER3). Known non-immunoglobulin frameworks or scaffolds include, but are not limited to, fibronectin (Compound Therapeutics, Inc., Waltham, MA), ankyrin (Molecular Partners AG, Zurich, Switzerland), domain antibodies (Domantis, Ltd., Cambridge, MA, and Ablynx nv, Zwijnaarde, Belgium), lipocalin (Pieris Proteolab AG, Freising, Germany), small modular immuno-pharmaceuticals (Trubion Pharmaceuticals Inc., Seattle, WA), maxybodies (Avidia, Inc., Mountain View, CA), Protein A (Affibody AG, Sweden), and affilin (gamma-crystallin or ubiquitin) (Scil Proteins GmbH, Halle, Germany).

The fibronectin scaffolds are based on fibronectin type III domain (*e.g.*, the tenth module of the fibronectin type III (^{10} Fn3 domain)). The fibronectin type III domain has 7 or 8 beta strands which are distributed between two beta sheets, which themselves pack against each other to form the core of the protein, and further containing loops (analogous to CDRs) which connect the beta strands to each other and are solvent exposed. There are at least three such loops at each edge of the beta sheet sandwich, where the edge is the boundary of the protein perpendicular to the direction of the beta strands (see US 6,818,418). These fibronectin-based scaffolds are not an immunoglobulin, although the overall fold is closely related to that of the smallest functional antibody fragment, the variable region of the heavy chain, which comprises the entire antigen recognition unit in camel and llama IgG. Because of this structure, the non-immunoglobulin antibody mimics antigen binding properties that are similar in nature and affinity to those of antibodies. These scaffolds can be used in a loop randomization and shuffling strategy *in vitro* that is similar to the process of affinity maturation of antibodies *in vivo*. These fibronectin-based molecules can be used as scaffolds where the loop regions of the molecule can be replaced with CDRs of the invention using standard cloning techniques.

The ankyrin technology is based on using proteins with ankyrin derived repeat modules as scaffolds for bearing variable regions which can be used for binding to different targets. The ankyrin repeat module is a 33 amino acid polypeptide consisting of two anti-parallel α-helices and a β-turn. Binding of the variable regions is mostly optimized by using ribosome display.

Avimers are derived from natural A-domain containing protein such as HER3. These domains are used by nature for protein-protein interactions and in human over 250 proteins are structurally based on A-domains. Avimers consist of a number of different "A-domain" monomers (2-10) linked via amino acid linkers. Avimers can be created that can bind to the target antigen using the methodology described in, for example, U.S. Patent Application Publication Nos. 20040175756; 20050053973; 20050048512; and 20060008844.

Affibody affinity ligands are small, simple proteins composed of a three-helix bundle based on the scaffold of one of the IgG-binding domains of Protein A. Protein A is a surface protein from the bacterium Staphylococcus aureus. This scaffold domain consists of 58 amino acids, 13 of which are randomized to generate affibody libraries with a large number of ligand variants (See *e.g.*, US 5,831,012). Affibody molecules mimic antibodies, they have a molecular weight of 6 kDa, compared to the molecular weight of antibodies, which is 150 kDa. In spite of its small size, the binding site of affibody molecules is similar to that of an antibody.

Anticalins are products developed by the company Pieris ProteoLab AG. They are derived from lipocalins, a widespread group of small and robust proteins that are usually involved in the physiological transport or storage of chemically sensitive or insoluble compounds. Several natural lipocalins occur in human tissues or body liquids. The protein architecture is reminiscent of immunoglobulins, with hypervariable loops on top of a rigid framework. However, in contrast with antibodies or their recombinant fragments, lipocalins are composed of a single polypeptide chain with 160 to 180 amino acid residues, being just marginally bigger than a single immunoglobulin domain. The set of four loops, which makes up the binding pocket, shows pronounced structural plasticity and tolerates a variety of side chains. The binding site can thus be reshaped in a proprietary process in order to recognize prescribed target molecules of different shape with high affinity and specificity. One protein of lipocalin family, the bilin-binding protein (BBP) of Pieris Brassicae has been used to develop anticalins by mutagenizing the set of four loops. One example of a patent application describing anticalins is in PCT Publication No.WO 199916873.

Affilin molecules are small non-immunoglobulin proteins which are designed for specific affinities towards proteins and small molecules. New affilin molecules can be very quickly selected from two libraries, each of which is based on a different human derived scaffold protein. Affilin molecules do not show any structural homology to immunoglobulin proteins. Currently, two affilin scaffolds are employed, one of which is gamma crystalline, a human structural eye lens protein and the other is "ubiquitin" superfamily proteins. Both human scaffolds are very small, show high temperature stability and are almost resistant to pH changes and denaturing agents. This high stability is mainly due to the expanded beta sheet structure of the proteins. Examples of gamma crystalline derived proteins are described in WO200104144 and examples of "ubiquitin-like" proteins are described in WO2004106368.

Protein epitope mimetics (PEM) are medium-sized, cyclic, peptide-like molecules (MW 1-2kDa) mimicking beta-hairpin secondary structures of proteins, the major secondary structure involved in protein-protein interactions.

In some embodiments, the Fabs are converted to silent IgG1 format by changing the Fc region. For example, antibodies in Table 1 can be converted to IgG format.

Human or humanized antibodies

The present invention provides fully human antibodies that specifically bind to a HER3 protein (*e.g.*, human and/or cynomologus/ mouse/rat HER3). Compared to the chimeric or humanized antibodies, the human HER3 -binding antibodies of the invention have further reduced antigenicity when administered to human subjects.

The human HER3-binding antibodies can be generated using methods that are known in the art. For example, the humaneering technology used to converting non-human antibodies into engineered human antibodies. U.S. Patent Publication No. 20050008625 describes an *in vivo* method for replacing a nonhuman antibody variable region with a human variable region in an antibody while maintaining the same or providing better binding characteristics relative to that of the nonhuman antibody. The method relies on epitope guided replacement of variable regions of a non-human reference antibody with a fully human antibody. The resulting human antibody is generally unrelated structurally to the reference nonhuman antibody, but binds to the same epitope on the same antigen as the reference antibody. Briefly, the serial epitope-guided complementarity replacement approach is enabled by setting up a competition in cells between a "competitor" and a library of diverse hybrids of the reference antibody ("test antibodies") for binding to limiting amounts of antigen in the presence of a reporter

system which responds to the binding of test antibody to antigen. The competitor can be the reference antibody or derivative thereof such as a single-chain Fv fragment. The competitor can also be a natural or artificial ligand of the antigen which binds to the same epitope as the reference antibody. The only requirements of the competitor are that it binds to the same epitope as the reference antibody, and that it competes with the reference antibody for antigen binding. The test antibodies have one antigen-binding V-region in common from the nonhuman reference antibody, and the other V-region selected at random from a diverse source such as a repertoire library of human antibodies. The common V-region from the reference antibody serves as a guide, positioning the test antibodies on the same epitope on the antigen, and in the same orientation, so that selection is biased toward the highest antigen-binding fidelity to the reference antibody.

Many types of reporter system can be used to detect desired interactions between test antibodies and antigen. For example, complementing reporter fragments may be linked to antigen and test antibody, respectively, so that reporter activation by fragment complementation only occurs when the test antibody binds to the antigen. When the test antibody- and antigen-reporter fragment fusions are co-expressed with a competitor, reporter activation becomes dependent on the ability of the test antibody to compete with the competitor, which is proportional to the affinity of the test antibody for the antigen. Other reporter systems that can be used include the reactivator of an auto-inhibited reporter reactivation system (RAIR) as disclosed in U.S. Patent Application Ser. No. 10/208,730 (Publication No. 20030198971), or competitive activation system disclosed in U.S. Patent Application Ser. No. 10/076,845 (Publication No. 20030157579).

With the serial epitope-guided complementarity replacement system, selection is made to identify cells expresses a single test antibody along with the competitor, antigen, and reporter components. In these cells, each test antibody competes one-on-one with the competitor for binding to a limiting amount of antigen. Activity of the reporter is proportional to the amount of antigen bound to the test antibody, which in turn is proportional to the affinity of the test antibody for the antigen and the stability of the test antibody. Test antibodies are initially selected on the basis of their activity relative to that of the reference antibody when expressed as the test antibody. The result of the first round of selection is a set of "hybrid" antibodies, each of which is comprised of the same non-human V-region from the reference antibody and a human V-region from the library, and each of which binds to the same epitope on the antigen as the reference antibody. One of more of the hybrid antibodies selected in the first

round will have an affinity for the antigen comparable to or higher than that of the reference antibody.

In the second V-region replacement step, the human V-regions selected in the first step are used as guide for the selection of human replacements for the remaining non-human reference antibody V-region with a diverse library of cognate human V-regions. The hybrid antibodies selected in the first round may also be used as competitors for the second round of selection. The result of the second round of selection is a set of fully human antibodies which differ structurally from the reference antibody, but which compete with the reference antibody for binding to the same antigen. Some of the selected human antibodies bind to the same epitope on the same antigen as the reference antibody. Among these selected human antibodies, one or more binds to the same epitope with an affinity which is comparable to or higher than that of the reference antibody.

Using one of the mouse or chimeric HER3-binding antibodies described above as the reference antibody, this method can be readily employed to generate human antibodies that bind to human HER3 with the same binding specificity and the same or better binding affinity. In addition, such human HER3-binding antibodies can also be commercially obtained from companies which customarily produce human antibodies, *e.g.*, KaloBios, Inc. (Mountain View, CA).

Camelid antibodies

Antibody proteins obtained from members of the camel and dromedary (Camelus bactrianus and Calelus dromaderius) family including new world members such as llama species (Lama paccos, Lama glama and Lama vicugna) have been characterized with respect to size, structural complexity and antigenicity for human subjects. Certain IgG antibodies from this family of mammals as found in nature lack light chains, and are thus structurally distinct from the typical four chain quaternary structure having two heavy and two light chains, for antibodies from other animals. See PCT/EP93/02214 (WO 94/04678 published 3 March 1994).

A region of the camelid antibody which is the small single variable domain identified as VHH can be obtained by genetic engineering to yield a small protein having high affinity for a target, resulting in a low molecular weight antibody-derived protein known as a "camelid nanobody". See U.S. patent number 5,759,808 issued June 2, 1998; see also Stijlemans *et al.*, (2004) J Biol Chem 279:1256-1261; Dumoulin *et al.*, (2003) Nature 424:783-788;

Pleschberger *et al.*, (2003) Bioconjugate Chem 14:440-448; Cortez-Retamozo *et al.*, (2002) Int J Cancer 89:456-62; and Lauwereys *et al.*, (1998) EMBO J 17:3512-3520. Engineered libraries of camelid antibodies and antibody fragments are commercially available, for example, from Ablynx, Ghent, Belgium . (e.g., US20060115470; Domantis (US20070065440, US20090148434). As with other antibodies of non-human origin, an amino acid sequence of a camelid antibody can be altered recombinantly to obtain a sequence that more closely resembles a human sequence, *i.e.*, the nanobody can be "humanized". Thus the natural low antigenicity of camelid antibodies to humans can be further reduced.

The camelid nanobody has a molecular weight approximately one-tenth that of a human IgG molecule, and the protein has a physical diameter of only a few nanometers. One consequence of the small size is the ability of camelid nanobodies to bind to antigenic sites that are functionally invisible to larger antibody proteins, *i.e.*, camelid nanobodies are useful as reagents detect antigens that are otherwise cryptic using classical immunological techniques, and as possible therapeutic agents. Thus yet another consequence of small size is that a camelid nanobody can inhibit as a result of binding to a specific site in a groove or narrow cleft of a target protein, and hence can serve in a capacity that more closely resembles the function of a classical low molecular weight drug than that of a classical antibody.

The low molecular weight and compact size further result in camelid nanobodies being extremely thermostable, stable to extreme pH and to proteolytic digestion, and poorly antigenic. Another consequence is that camelid nanobodies readily move from the circulatory system into tissues, and even cross the blood-brain barrier and can treat disorders that affect nervous tissue. Nanobodies can further facilitated drug transport across the blood brain barrier. See U.S. patent application 20040161738 published August 19, 2004. These features combined with the low antigenicity to humans indicate great therapeutic potential. Further, these molecules can be fully expressed in prokaryotic cells such as E. coli and are expressed as fusion proteins with bacteriophage and are functional.

Accordingly, a feature of the present invention is a camelid antibody or nanobody having high affinity for HER3. In certain embodiments herein, the camelid antibody or nanobody is naturally produced in the camelid animal, *i.e.*, is produced by the camelid following immunization with HER3 or a peptide fragment thereof, using techniques described herein for other antibodies. Alternatively, the HER3-binding camelid nanobody is engineered, *i.e.*, produced by selection for example from a library of phage displaying appropriately mutagenized camelid nanobody proteins using panning procedures with HER3 as a target as

described in the examples herein. Engineered nanobodies can further be customized by genetic engineering to have a half life in a recipient subject of from 45 minutes to two weeks. In a specific embodiment, the camelid antibody or nanobody is obtained by grafting the CDRs sequences of the heavy or light chain of the human antibodies of the invention into nanobody or single domain antibody framework sequences, as described for example in PCT/EP93/02214. In one embodiment, the camelid antibody or nanobody binds to at least one of the following HER3 residues : Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. In one embodiment, the camelid antibody or nanobody binds to at least one of the following HER3 residues : Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.

Bispecific Molecules and Multivalent Antibodies

In another aspect, the present invention features biparatopic, bispecific or multispecific molecules comprising an HER3-binding antibody, or a fragment thereof, of the invention. An antibody of the invention, or fragments thereof, can be derivatized or linked to another functional molecule, *e.g.*, another peptide or protein (*e.g.*, another antibody or ligand for a receptor) to generate a bispecific molecule that binds to at least two different binding sites or target molecules. The antibody of the invention may in fact be derivatized or linked to more than one other functional molecule to generate biparatopic or multi-specific molecules that bind to more than two different binding sites and/or target molecules; such biparatopic or multi-specific molecules. To create a bispecific molecule of the invention, an antibody of the invention can be functionally linked (*e.g.*, by chemical coupling, genetic fusion, non-covalent association or otherwise) to one or more other binding molecules, such as another antibody, antibody fragment, peptide or binding mimetic, such that a bispecific molecule results.

Further clinical benefits may be provided by the binding of two or more antigens within one antibody (Coloma *et al.,* (1997); Merchant *et al.,* (1998); Alt *et al.,* (1999); Zuo *et al.,* (2000); Lu *et al.,* (2004); Lu *et al.,* (2005); Marvin *et al.,* (2005); Marvin *et al.,* (2006); Shen *et al.,* (2007); Wu *et al.,* (2007); Dimasi *et al.,* (2009); Michaelson *et al.*, (2009)). (Morrison *et al.,* (1997) Nature Biotech. 15:159-163; Alt *et al.* (1999) FEBS Letters 454:90-94; Zuo *et al.,* (2000) Protein Engineering 13:361-367; Lu *et al.,* (2004) JBC 279:2856-2865; Lu *et al.,* (2005) JBC 280:19665-19672; Marvin *et al.,* (2005) Acta Pharmacologica Sinica 26:649-658; Marvin *et al.,* (2006) Curr Opin Drug Disc Develop 9:184-193; Shen *et al.,* (2007) J

Immun Methods 218:65-74; Wu *et al.,* (2007) Nat Biotechnol. 11:1290-1297; Dimasi *et al.*, (2009) J Mol Biol. 393:672-692; and Michaelson *et al.,* (2009) mAbs 1:128-141.

The bispecific molecules of the present invention can be prepared by conjugating the constituent binding specificities, using methods known in the art. For example, each binding specificity of the bispecific molecule can be generated separately and then conjugated to one another. When the binding specificities are proteins or peptides, a variety of coupling or cross-linking agents can be used for covalent conjugation. Examples of cross-linking agents include protein A, carbodiimide, N-succinimidyl-S-acetyl-thioacetate (SATA), 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) (DTNB), o-phenylenedimaleimide (oPDM), N-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)propionate (SPDP), and sulfosuccinimidyl 4-(N-maleimidomethyl) cyclohaxane-l-carboxylate (sulfo-SMCC) (see *e.g.*, Karpovsky *et al.*, (1984) J. Exp. Med. 160:1686; Liu *et al.,* (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648). Other methods include those described in Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78:118-132; Brennan *et al.*, (1985) Science 229:81-83), and Glennie *et al.*, (1987) J. Immunol. 139: 2367-2375). Conjugating agents are SATA and sulfo-SMCC, both available from Pierce Chemical Co. (Rockford, IL).

When the binding specificities are antibodies, they can be conjugated by sulfhydryl bonding of the C-terminus hinge regions of the two heavy chains. In a particularly embodiment, the hinge region is modified to contain an odd number of sulfhydryl residues, for example one, prior to conjugation.

Alternatively, both binding specificities can be encoded in the same vector and expressed and assembled in the same host cell. This method is particularly useful where the bispecific molecule is a mAb x mAb, mAb x Fab, Fab x $F(ab')_2$ or ligand x Fab fusion protein. A bispecific molecule of the invention can be a single chain molecule comprising one single chain antibody and a binding determinant, or a single chain bispecific molecule comprising two binding determinants. Bispecific molecules may comprise at least two single chain molecules. Methods for preparing bispecific molecules are described for example in U.S. Patent Number 5,260,203; U.S. Patent Number 5,455,030; U.S. Patent Number 4,881,175; U.S. Patent Number 5,132,405; U.S. Patent Number 5,091,513; U.S. Patent Number 5,476,786; U.S. Patent Number 5,013,653; U.S. Patent Number 5,258,498; and U.S. Patent Number 5,482,858.

Binding of the bispecific molecules to their specific targets can be confirmed by, for example, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), radioimmunoassay (REA), FACS analysis,

bioassay (*e.g.*, growth inhibition), or Western Blot assay. Each of these assays generally detects the presence of protein-antibody complexes of particular interest by employing a labeled reagent (*e.g.*, an antibody) specific for the complex of interest.

In another aspect, the present invention provides multivalent compounds comprising at least two identical or different fragments of the antibodies of the invention binding to HER3. The antibody fragments can be linked together via protein fusion or covalent or non covalent linkage. Tetravalent compounds can be obtained for example by cross-linking antibodies of the antibodies of the invention with an antibody that binds to the constant regions of the antibodies of the invention, for example the Fc or hinge region. Trimerizing domain are described for example in Borean patent EP 1012280B1. Pentamerizing modules are described for example in PCT/EP97/05897.

In one embodiment, a biparatopic/bispecific binds to amino acid residues within domain 2 and domain 4 of HER3.

In another embodiment, the invention pertains to dual function antibodies in which a single monoclonal antibody has been modified such that the antigen binding site binds to more than one antigen, such as a dual function antibody which binds both HER3 and another antigen (e.g., HER1, HER2, and HER4). In another embodiment, the invention pertains to a dual function antibody that targets antigens having the same conformation, for example an antigen that has the same conformation of HER3 in the "closed" or "inactive" state. Examples of antigens with the same conformation of HER3 in the "closed" or "inactive" state include, but are not limited to, HER1 and HER4. Thus, a dual function antibody may bind to both HER3 and HER1; HER3 and HER4, or HER1 and HER4. The dual binding specificity of the dual function antibody may further translate into dual activity, or inhibition of activity. (See e.g., Jenny Bostrom *et al.*, (2009) Science: 323; 1610-1614).

Antibodies with Extended Half Life

The present invention provides for antibodies that specifically bind to HER3 protein which have an extended half-life *in vivo*.

Many factors may affect a protein's half life *in vivo*. For examples, kidney filtration, metabolism in the liver, degradation by proteolytic enzymes (proteases), and immunogenic responses (*e.g.*, protein neutralization by antibodies and uptake by macrophages and dentritic cells). A variety of strategies can be used to extend the half life of the antibodies of the

present invention. For example, by chemical linkage to polyethyleneglycol (PEG), reCODE PEG, antibody scaffold, polysialic acid (PSA), hydroxyethyl starch (HES), albumin-binding ligands, and carbohydrate shields; by genetic fusion to proteins binding to serum proteins, such as albumin, IgG, FcRn, and transferring; by coupling (genetically or chemically) to other binding moieties that bind to serum proteins, such as nanobodies, Fabs, DARPins, avimers, affibodies, and anticalins; by genetic fusion to rPEG, albumin, domain of albumin, albumin-binding proteins, and Fc; or by incorporation into nanocarriers, slow release formulations, or medical devices.

To prolong the serum circulation of antibodies *in vivo*, inert polymer molecules such as high molecular weight PEG can be attached to the antibodies or a fragment thereof with or without a multifunctional linker either through site-specific conjugation of the PEG to the N- or C-terminus of the antibodies or via epsilon-amino groups present on lysine residues. To pegylate an antibody, the antibody, or fragment thereof, typically is reacted with polyethylene glycol (PEG), such as a reactive ester or aldehyde derivative of PEG, under conditions in which one or more PEG groups become attached to the antibody or antibody fragment. The pegylation can be carried out by an acylation reaction or an alkylation reaction with a reactive PEG molecule (or an analogous reactive water-soluble polymer). As used herein, the term "polyethylene glycol" is intended to encompass any of the forms of PEG that have been used to derivatize other proteins, such as mono (C1-C10) alkoxy- or aryloxy-polyethylene glycol or polyethylene glycol-maleimide. In certain embodiments, the antibody to be pegylated is an aglycosylated antibody. Linear or branched polymer derivatization that results in minimal loss of biological activity will be used. The degree of conjugation can be closely monitored by SDS-PAGE and mass spectrometry to ensure proper conjugation of PEG molecules to the antibodies. Unreacted PEG can be separated from antibody-PEG conjugates by size-exclusion or by ion-exchange chromatography. PEG-derivatized antibodies can be tested for binding activity as well as for *in vivo* efficacy using methods well-known to those of skill in the art, for example, by immunoassays described herein. Methods for pegylating proteins are known in the art and can be applied to the antibodies of the invention. See for example, EP 0 154 316 by Nishimura *et al.* and EP 0 401 384 by Ishikawa *et al.*

Other modified pegylation technologies include reconstituting chemically orthogonal directed engineering technology (ReCODE PEG), which incorporates chemically specified side chains into biosynthetic proteins via a reconstituted system that includes tRNA synthetase and tRNA. This technology enables incorporation of more than 30 new amino acids into biosynthetic

proteins in *E.coli*, yeast, and mammalian cells. The tRNA incorporates a nonnative amino acid any place an amber codon is positioned, converting the amber from a stop codon to one that signals incorporation of the chemically specified amino acid.

Recombinant pegylation technology (rPEG) can also be used for serum half-life extension. This technology involves genetically fusing a 300-600 amino acid unstructured protein tail to an existing pharmaceutical protein. Because the apparent molecular weight of such an unstructured protein chain is about 15-fold larger than its actual molecular weight, the serum half-life of the protein is greatly increased. In contrast to traditional PEGylation, which requires chemical conjugation and repurification, the manufacturing process is greatly simplified and the product is homogeneous.

Polysialytion is another technology, which uses the natural polymer polysialic acid (PSA) to prolong the active life and improve the stability of therapeutic peptides and proteins. PSA is a polymer of sialic acid (a sugar). When used for protein and therapeutic peptide drug delivery, polysialic acid provides a protective microenvironment on conjugation. This increases the active life of the therapeutic protein in the circulation and prevents it from being recognized by the immune system. The PSA polymer is naturally found in the human body. It was adopted by certain bacteria which evolved over millions of years to coat their walls with it. These naturally polysialylated bacteria were then able, by virtue of molecular mimicry, to foil the body's defense system. PSA, nature's ultimate stealth technology, can be easily produced from such bacteria in large quantities and with predetermined physical characteristics. Bacterial PSA is completely non-immunogenic, even when coupled to proteins, as it is chemically identical to PSA in the human body.

Another technology include the use of hydroxyethyl starch ("HES") derivatives linked to antibodies. HES is a modified natural polymer derived from waxy maize starch and can be metabolized by the body's enzymes. HES solutions are usually administered to substitute deficient blood volume and to improve the rheological properties of the blood. Hesylation of an antibody enables the prolongation of the circulation half-life by increasing the stability of the molecule, as well as by reducing renal clearance, resulting in an increased biological activity. By varying different parameters, such as the molecular weight of HES, a wide range of HES antibody conjugates can be customized.

Antibodies having an increased half-life *in vivo* can also be generated introducing one or more amino acid modifications (*i.e.*, substitutions, insertions or deletions) into an IgG constant

domain, or FcRn binding fragment thereof (preferably a Fc or hinge Fc domain fragment). See, *e.g.*, International Publication No. WO 98/23289; International Publication No. WO 97/34631; and U.S. Patent No. 6,277,375.

Further, antibodies can be conjugated to albumin in order to make the antibody or antibody fragment more stable *in vivo* or have a longer half life *in vivo*. The techniques are well-known in the art, see, *e.g.*, International Publication Nos. WO 93/15199, WO 93/15200, and WO 01/77137; and European Patent No. EP 413,622.

The HER3 antibody or a fragment thereof may also be fused to one or more human serum albumin (HSA) polypeptides, or a portion thereof. HSA, a protein of 585 amino acids in its mature form, is responsible for a significant proportion of the osmotic pressure of serum and also functions as a carrier of endogenous and exogenous ligands. The role of albumin as a carrier molecule and its inert nature are desirable properties for use as a carrier and transporter of polypeptides in vivo. The use of albumin as a component of an albumin fusion protein as a carrier for various proteins has been suggested in WO 93/15199, WO 93/15200, and EP 413 622. The use of N-terminal fragments of HSA for fusions to polypeptides has also been proposed (EP 399 666). Accordingly, by genetically or chemically fusing or conjugating the antibodies or fragments thereof to albumin, can stabilize or extend the shelf-life, and/or to retain the molecule's activity for extended periods of time in solution, in vitro and/or in vivo.

Fusion of albumin to another protein may be achieved by genetic manipulation, such that the DNA coding for HSA, or a fragment thereof, is joined to the DNA coding for the protein. A suitable host is then transformed or transfected with the fused nucleotide sequences, so arranged on a suitable plasmid as to express a fusion polypeptide. The expression may be effected in vitro from, for example, prokaryotic or eukaryotic cells, or in vivo *e.g.* from a transgenic organism. Additional methods pertaining to HSA fusions can be found, for example, in WO 2001077137 and WO 200306007, incorporated herein by reference. In a specific embodiment, the expression of the fusion protein is performed in mammalian cell lines, for example, CHO cell lines. Altered differential binding of an antibody to a receptor at low or high pHs is also contemplated to be within the scope of the invention. For example, the affinity of an antibody may be modified such that it remains bound to it's receptor at a low pH, e.g., the low pH within a lyzozome, by modifying the antibody to include additional amino acids such as a histine in a CDR of the antibody (See e.g., Tomoyuki Igawa *et al.* (2010) Nature Biotechnology; 28, 1203-1207).

Antibody Conjugates

The present invention provides antibodies or fragments thereof that specifically bind to a HER3 protein recombinantly fused or chemically conjugated (including both covalent and non-covalent conjugations) to a heterologous protein or polypeptide (or fragment thereof, preferably to a polypeptide of at least 10, at least 20, at least 30, at least 40, at least 50, at least 60, at least 70, at least 80, at least 90 or at least 100 amino acids) to generate fusion proteins. In particular, the invention provides fusion proteins comprising an antibody fragment described herein (*e.g.*, a Fab fragment, Fd fragment, Fv fragment, F(ab)2 fragment, a VH domain, a VH CDR, a VL domain or a VL CDR) and a heterologous protein, polypeptide, or peptide. Methods for fusing or conjugating proteins, polypeptides, or peptides to an antibody or an antibody fragment are known in the art. See, *e.g.*, U.S. Patent Nos. 5,336,603, 5,622,929, 5,359,046, 5,349,053, 5,447,851, and 5,112,946; European Patent Nos. EP 307,434 and EP 367,166; International Publication Nos. WO 96/04388 and WO 91/06570; Ashkenazi *et al.*, (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539; Zheng *et al.*, (1995) J. Immunol. 154:5590-5600; and Vil *et al.*, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337- 11341.

Additional fusion proteins may be generated through the techniques of gene-shuffling, motif-shuffling, exon-shuffling, and/or codon-shuffling (collectively referred to as "DNA shuffling"). DNA shuffling may be employed to alter the activities of antibodies of the invention or fragments thereof (*e.g.*, antibodies or fragments thereof with higher affinities and lower dissociation rates). See, generally, U.S. Patent Nos. 5,605,793, 5,811,238, 5,830,721, 5,834,252, and 5,837,458; Patten *et al.*, (1997) Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayama, (1998) Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson *et al.*, (1999) J. Mol. Biol. 287:265-76; and Lorenzo and Blasco, (1998) Biotechniques 24(2):308- 313 (each of these patents and publications are hereby incorporated by reference in its entirety). Antibodies or fragments thereof, or the encoded antibodies or fragments thereof, may be altered by being subjected to random mutagenesis by error-prone PCR, random nucleotide insertion or other methods prior to recombination. A polynucleotide encoding an antibody or fragment thereof that specifically binds to a HER3 protein may be recombined with one or more components, motifs, sections, parts, domains, fragments, etc. of one or more heterologous molecules.

Moreover, the antibodies or fragments thereof can be fused to marker sequences, such as a peptide to facilitate purification. In preferred embodiments, the marker amino acid sequence is a hexa-histidine peptide, such as the tag provided in a pQE vector (QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311), among others, many of which are commercially

available. As described in Gentz *et al.*, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824, for instance, hexa-histidine provides for convenient purification of the fusion protein. Other peptide tags useful for purification include, but are not limited to, the hemagglutinin ("HA") tag, which corresponds to an epitope derived from the influenza hemagglutinin protein (Wilson *et al.*, (1984) Cell 37:767), and the "flag" tag.

In other embodiments, antibodies of the present invention or fragments thereof conjugated to a diagnostic or detectable agent. Such antibodies can be useful for monitoring or prognosing the onset, development, progression and/or severity of a disease or disorder as part of a clinical testing procedure, such as determining the efficacy of a particular therapy. Such diagnosis and detection can accomplished by coupling the antibody to detectable substances including, but not limited to, various enzymes, such as, but not limited to, horseradish peroxidase, alkaline phosphatase, beta-galactosidase, or acetylcholinesterase; prosthetic groups, such as, but not limited to, streptavidinlbiotin and avidin/biotin; fluorescent materials, such as, but not limited to, umbelliferone, fluorescein, fluorescein isothiocynate, rhodamine, dichlorotriazinylamine fluorescein, dansyl chloride or phycoerythrin; luminescent materials, such as, but not limited to, luminol; bioluminescent materials, such as but not limited to, luciferase, luciferin, and aequorin; radioactive materials, such as, but not limited to, iodine (^{131}I, ^{125}I, ^{123}I, and ^{121}I,), carbon (^{14}C), sulfur (^{35}S), tritium (^{3}H), indium (^{115}In, ^{113}In, ^{112}In, and ^{111}In,), technetium (^{99}Tc), thallium (^{201}Ti), gallium (^{68}Ga, ^{67}Ga), palladium (^{103}Pd), molybdenum (^{99}Mo), xenon (^{133}Xe), fluorine (^{18}F), ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{159}Gd, ^{149}Pm, ^{140}La, ^{175}Yb, ^{166}Ho, ^{90}Y, 47Sc, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{142} Pr, ^{105}Rh, ^{97}Ru, ^{68}Ge, ^{57}Co, ^{65}Zn, ^{85}Sr, ^{32}P, ^{153}Gd, ^{169}Yb, ^{51}Cr, ^{54}Mn, ^{75}Se, ^{113}Sn, and ^{117}Tin; and positron emitting metals using various positron emission tomographies, and noradioactive paramagnetic metal ions.

The present invention further encompasses uses of antibodies or fragments thereof conjugated to a therapeutic moiety. An antibody or fragment thereof may be conjugated to a therapeutic moiety such as a cytotoxin, *e.g.*, a cytostatic or cytocidal agent, a therapeutic agent or a radioactive metal ion, *e.g.*, alpha-emitters. A cytotoxin or cytotoxic agent includes any agent that is detrimental to cells.

Further, an antibody or fragment thereof may be conjugated to a therapeutic moiety or drug moiety that modifies a given biological response. Therapeutic moieties or drug moieties are not to be construed as limited to classical chemical therapeutic agents. For example, the drug moiety may be a protein, peptide, or polypeptide possessing a desired biological activity. Such proteins may include, for example, a toxin such as abrin, ricin A, pseudomonas

exotoxin, cholera toxin, or diphtheria toxin; a protein such as tumor necrosis factor, α-interferon, β-interferon, nerve growth factor, platelet derived growth factor, tissue plasminogen activator, an apoptotic agent, an anti-angiogenic agent; or, a biological response modifier such as, for example, a lymphokine. In one embodiment, the anti-HER3 antibody, or a fragment thereof, conjugated to a therapeutic moiety, such as a cytotoxin, a drug (e.g., an immunosuppressant) or a radiotoxin. Such conjugates are referred to herein as "immunoconjugates". Immunoconjugates that include one or more cytotoxins are referred to as "immunotoxins." A cytotoxin or cytotoxic agent includes any agent that is detrimental to (e.g., kills) cells. Examples include taxon, cytochalasin B, gramicidin D, ethidium bromide, emetine, mitomycin, etoposide, tenoposide, vincristine, vinblastine, t. colchicin, doxorubicin, daunorubicin, dihydroxy anthracin dione, mitoxantrone, mithramycin, actinomycin D, 1 - dehydrotestosterone, glucocorticoids, procaine, tetracaine, lidocaine, propranolol, and puromycin and analogs or homologs thereof. Therapeutic agents also include, for example, antimetabolites (e.g., methotrexate, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, cytarabine, 5-fluorouracil decarbazine), ablating agents (e.g., mechlorethamine, thioepa chloraxnbucil, meiphalan, carmustine (BSNU) and lomustine (CCNU), cyclothosphamide, busulfan, dibromomannitol, streptozotocin, mitomycin C, and cis-dichlorodiamine platinum (II) (DDP) cisplatin, anthracyclines (e.g., daunorubicin (formerly daunomycin) and doxorubicin), antibiotics (e.g., dactinomycin (formerly actinomycin), bleomycin, mithramycin, and anthramycin (AMC)), and anti-mitotic agents (e.g., vincristine and vinblastine). (See e.g., Seattle Genetics US20090304721).

Other examples of therapeutic cytotoxins that can be conjugated to an antibody of the invention include duocarmycins, calicheamicins, maytansines and auristatins, and derivatives thereof. An example of a calicheamicin antibody conjugate is commercially available (MylotargTm; Wyeth-Ayerst).

Cytoxins can be conjugated to antibodies of the invention using linker technology available in the art. Examples of linker types that have been used to conjugate a cytotoxin to an antibody include, but are not limited to, hydrazones, thioethers, esters, disulfides and peptide-containing linkers. A linker can be chosen that is, for example, susceptible to cleavage by low pH within the lysosomal compartment or susceptible to cleavage by proteases, such as proteases preferentially expressed in tumor tissue such as cathepsins (e.g., cathepsins B, C, D).

For further discussion of types of cytotoxins, linkers and methods for conjugating therapeutic agents to antibodies, see also Saito *et al.,* (2003) Adv. Drug Deliv. Rev. 55:199-215; Trail *et al.,* (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337; Payne, (2003) Cancer Cell 3:207-212; Allen, (2002) Nat. Rev. Cancer 2:750-763; Pastan and Kreitman, (2002) Curr. Opin. Investig. Drugs 3:1089-1091; Senter and Springer, (2001) Adv. Drug Deliv. Rev. 53:247-264.

Antibodies of the present invention also can be conjugated to a radioactive isotope to generate cytotoxic radiopharmaceuticals, also referred to as radioimmunoconjugates. Examples of radioactive isotopes that can be conjugated to antibodies for use diagnostically or therapeutically include, but are not limited to, iodine^{131}, indium^{111}, yttrium^{90}, and lutetium^{177}. Method for preparing radioimmunconjugates are established in the art. Examples of radioimmunoconjugates are commercially available, including Zevalin™ (DEC Pharmaceuticals) and Bexxar™ (Corixa Pharmaceuticals), and similar methods can be used to prepare radioimmunoconjugates using the antibodies of the invention. In certain embodiments, the macrocyclic chelator is 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA) which can be attached to the antibody via a linker molecule. Such linker molecules are commonly known in the art and described in Denardo *et al.*, (1998) Clin Cancer Res. 4(10):2483-90; Peterson *et al.*, (1999) Bioconjug. Chem. 10(4):553-7; and Zimmerman *et al.*, (1999) Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50, each incorporated by reference in their entireties.

Techniques for conjugating therapeutic moieties to antibodies are well known, see, *e.g.*, Arnon *et al.*, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld *et al.* (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom *et al.*, "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson *et al.* (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pinchera *et al.* (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin *et al.* (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), and Thorpe *et al.*, (1982) Immunol. Rev. 62:119-58.

Antibodies may also be attached to solid supports, which are particularly useful for immunoassays or purification of the target antigen. Such solid supports include, but are not

limited to, glass, cellulose, polyacrylamide, nylon, polystyrene, polyvinyl chloride or polypropylene.

Antibody Combinations

An another aspect, the invention pertains to HER3 antibodies, or fragments thereof of the invention used with other therapeutic agents such as another antibodies, small molecule inhibitors, mTOR inhibitors or PI3Kinase inhibitors. Examples include, but are not limited to, the following:

HER1 inhibitors: The HER3 antibodies or fragments thereof can be used with HER1 inhibitors which include, but are not limited to, Matuzumab (EMD72000), Erbitux®/Cetuximab (Imclone), Vectibix® /Panitumumab (Amgen), mAb 806, and Nimotuzumab (TheraCIM), Iressa® /Gefitinib (Astrazeneca), CI-1033 (PD183805) (Pfizer), Lapatinib (GW-572016) (GlaxoSmithKline), Tykerb® /Lapatinib Ditosylate (SmithKlineBeecham), Tarceva® / Erlotinib HCL (OSI-774) (OSI Pharma) , and PKI-166 (Novartis), and N-[4-[(3-Chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[[(3"S")-tetrahydro-3-furanyl]oxy]-6-quinazolinyl]-4(dimethylamino)-2-butenamide, sold under the tradename Tovok® by Boehringer Ingelheim).

HER2 inhibitors: The HER3 antibodies or fragments thereof can be used with HER2 inhibitors which include, but are not limited to, Pertuzumab (sold under the trademark Omnitarg®, by Genentech), Trastuzumab (sold under the trademark Herceptin® by Genentech/Roche), MM-111, neratinib (also known as HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-chloro-4-[(pyridin-2-yl)methoxy]phenyl]amino]-3-cyano-7-ethoxyquinolin-6-yl]-4-(dimethylamino)but-2-enamide, and described PCT Publication No. WO 05/028443), lapatinib or lapatinib ditosylate (sold under the trademark Tykerb® by GlaxoSmithKline.

HER3 inhibitors: The HER3 antibodies or fragments thereof can be used with HER3 inhibitors which include, but are not limited to, MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV-203(Aveo), MEHD7945A (Genentech), and small molecules that inhibit HER3.

HER4 inhibitors: The HER3 antibodies or fragments thereof can be used with HER4 inhibitors.

PI3K inhibitors: The HER3 antibodies or fragments thereof can be used with PI3 kinase inhibitors which include, but are not limited to, 4-[2-(1H-Indazol-4-yl)-6-[[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]methyl]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]morpholine (also known as GDC 0941 and described in PCT Publication Nos. WO 09/036082 and WO 09/055730), 2-Methyl-2-[4-[3-methyl-2-oxo-8-(quinolin-3-yl)-2,3-dihydroimidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]phenyl]propionitrile (also known as BEZ 235 or NVP-BEZ 235, and described in PCT Publication No. WO 06/122806), BMK120 and BYL719.

mTOR inhibitors: The HER3 antibodies or fragments thereof can be used with mTOR inhibitors which include, but are not limited to, Temsirolimus (sold under the tradename Torisel® by Pfizer), ridaforolimus (formally known as deferolimus, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2 [(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihydroxy-19,30-dimethoxy-15,17,21,23, 29,35-hexamethyl-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.04,9] hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-yl]propyl]-2-methoxycyclohexyl dimethylphosphinate, also known as Deforolimus, AP23573 and MK8669 (Ariad Pharm.), and described in PCT Publication No. WO 03/064383), everolimus (RAD001) (sold under the tradename Afinitor® by Novartis), One or more therapeutic agents may be administered either simultaneously or before or after administration of a HER3 antibody or fragment thereof of the present invention.

Methods of Producing Antibodies of the Invention

(i) Nucleic Acids Encoding the Antibodies

The invention provides substantially purified nucleic acid molecules which encode polypeptides comprising segments or domains of the HER3-binding antibody chains described above. Some of the nucleic acids of the invention comprise the nucleotide sequence encoding the HER3 antibody heavy chain variable region, and/or the nucleotide sequence encoding the light chain variable region. In a specific embodiment, the nucleic acid molecules are those identified in Table 1. Some other nucleic acid molecules of the invention comprise nucleotide sequences that are substantially identical (*e.g.*, at least 65, 80%, 95%, or 99%) to the nucleotide sequences of those identified in Table 1. When expressed from appropriate expression vectors, polypeptides encoded by these polynucleotides are capable of exhibiting HER3 antigen binding capacity.

Also provided in the invention are polynucleotides which encode at least one CDR region and usually all three CDR regions from the heavy or light chain of the HER3-binding antibody set

forth above. Some other polynucleotides encode all or substantially all of the variable region sequence of the heavy chain and/or the light chain of the HER3-binding antibody set forth above. Because of the degeneracy of the code, a variety of nucleic acid sequences will encode each of the immunoglobulin amino acid sequences.

The nucleic acid molecules of the invention can encode both a variable region and a constant region of the antibody. Some of nucleic acid sequences of the invention comprise nucleotides encoding a mature heavy chain variable region sequence that is substantially identical (*e.g.*, at least 80%, 90%, or 99%) to the mature heavy chain variable region sequence of a HER3 antibody set forth in Table 1. Some other nucleic acid sequences comprising nucleotide encoding a mature light chain variable region sequence that is substantially identical (e.g., at least 80%, 90%, or 99%) to the mature light chain variable region sequence of a HER3 antibody set forth in Table 1.

The polynucleotide sequences can be produced by de novo solid-phase DNA synthesis or by PCR mutagenesis of an existing sequence (*e.g.*, sequences as described in the Examples below) encoding an HER3-binding antibody or its binding fragment. Direct chemical synthesis of nucleic acids can be accomplished by methods known in the art, such as the phosphotriester method of Narang *et al.*, (1979) Meth. Enzymol. 68:90; the phosphodiester method of Brown *et al.*, (1979) Meth. Enzymol. 68:109; the diethylphosphoramidite method of Beaucage *et al.*, (1981) Tetra. Lett., 22:1859; and the solid support method of U.S. Patent No. 4,458,066. Introducing mutations to a polynucleotide sequence by PCR can be performed as described in, *e.g.*, PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H.A. Erlich (Ed.), Freeman Press, NY, NY, 1992; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis *et al.* (Ed.), Academic Press, San Diego, CA, 1990; Mattila *et al.*, (1991) Nucleic Acids Res. 19:967; and Eckert *et al.*, (1991) PCR Methods and Applications 1:17.

Also provided in the invention are expression vectors and host cells for producing the HER3-binding antibodies described above. Various expression vectors can be employed to express the polynucleotides encoding the HER3-binding antibody chains or binding fragments. Both viral-based and nonviral expression vectors can be used to produce the antibodies in a mammalian host cell. Nonviral vectors and systems include plasmids, episomal vectors, typically with an expression cassette for expressing a protein or RNA, and human artificial chromosomes (see, *e.g.*, Harrington *et al.*, (1997) Nat Genet 15:345). For example, nonviral vectors useful for expression of the HER3-binding polynucleotides and polypeptides in

mammalian (*e.g.*, human) cells include pThioHis A, B & C, pcDNA3.1/His, pEBVHis A, B & C, (Invitrogen, San Diego, CA), MPSV vectors, and numerous other vectors known in the art for expressing other proteins. Useful viral vectors include vectors based on retroviruses, adenoviruses, adenoassociated viruses, herpes viruses, vectors based on SV40, papilloma virus, HBP Epstein Barr virus, vaccinia virus vectors and Semliki Forest virus (SFV). See, Brent *et al.*, (1995) supra; Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49:807; and Rosenfeld *et al.*, (1992) Cell 68:143.

The choice of expression vector depends on the intended host cells in which the vector is to be expressed. Typically, the expression vectors contain a promoter and other regulatory sequences (*e.g.*, enhancers) that are operably linked to the polynucleotides encoding an HER3-binding antibody chain or fragment. In some embodiments, an inducible promoter is employed to prevent expression of inserted sequences except under inducing conditions. Inducible promoters include, *e.g.*, arabinose, lacZ, metallothionein promoter or a heat shock promoter. Cultures of transformed organisms can be expanded under noninducing conditions without biasing the population for coding sequences whose expression products are better tolerated by the host cells. In addition to promoters, other regulatory elements may also be required or desired for efficient expression of an HER3-binding antibody chain or fragment. These elements typically include an ATG initiation codon and adjacent ribosome binding site or other sequences. In addition, the efficiency of expression may be enhanced by the inclusion of enhancers appropriate to the cell system in use (see, *e.g.*, Scharf *et al.*, (1994) Results Probl. Cell Differ. 20:125; and Bittner *et al.*, (1987) Meth. Enzymol., 153:516). For example, the SV40 enhancer or CMV enhancer may be used to increase expression in mammalian host cells.

The expression vectors may also provide a secretion signal sequence position to form a fusion protein with polypeptides encoded by inserted HER3-binding antibody sequences. More often, the inserted HER3-binding antibody sequences are linked to a signal sequences before inclusion in the vector. Vectors to be used to receive sequences encoding HER3-binding antibody light and heavy chain variable domains sometimes also encode constant regions or parts thereof. Such vectors allow expression of the variable regions as fusion proteins with the constant regions thereby leading to production of intact antibodies or fragments thereof. Typically, such constant regions are human.

The host cells for harboring and expressing the HER3-binding antibody chains can be either prokaryotic or eukaryotic. E. coli is one prokaryotic host useful for cloning and expressing

the polynucleotides of the present invention. Other microbial hosts suitable for use include bacilli, such as Bacillus subtilis, and other enterobacteriaceae, such as Salmonella, Serratia, and various Pseudomonas species. In these prokaryotic hosts, one can also make expression vectors, which typically contain expression control sequences compatible with the host cell (*e.g.*, an origin of replication). In addition, any number of a variety of well-known promoters will be present, such as the lactose promoter system, a tryptophan (trp) promoter system, a beta-lactamase promoter system, or a promoter system from phage lambda. The promoters typically control expression, optionally with an operator sequence, and have ribosome binding site sequences and the like, for initiating and completing transcription and translation. Other microbes, such as yeast, can also be employed to express HER3-binding polypeptides of the invention. Insect cells in combination with baculovirus vectors can also be used.

In some preferred embodiments, mammalian host cells are used to express and produce the HER3-binding polypeptides of the present invention. For example, they can be either a hybridoma cell line expressing endogenous immunoglobulin genes (*e.g.*, the 1D6.C9 myeloma hybridoma clone as described in the Examples) or a mammalian cell line harboring an exogenous expression vector (*e.g.*, the SP2/0 myeloma cells exemplified below). These include any normal mortal or normal or abnormal immortal animal or human cell. For example, a number of suitable host cell lines capable of secreting intact immunoglobulins have been developed including the CHO cell lines, various Cos cell lines, HeLa cells, myeloma cell lines, transformed B-cells and hybridomas. The use of mammalian tissue cell culture to express polypeptides is discussed generally in, *e.g.*, Winnacker, FROM GENES TO CLONES, VCH Publishers, N.Y., N.Y., 1987. Expression vectors for mammalian host cells can include expression control sequences, such as an origin of replication, a promoter, and an enhancer (see, *e.g.*, Queen *et al.*, (1986) Immunol. Rev. 89:49-68), and necessary processing information sites, such as ribosome binding sites, RNA splice sites, polyadenylation sites, and transcriptional terminator sequences. These expression vectors usually contain promoters derived from mammalian genes or from mammalian viruses. Suitable promoters may be constitutive, cell type-specific, stage-specific, and/or modulatable or regulatable. Useful promoters include, but are not limited to, the metallothionein promoter, the constitutive adenovirus major late promoter, the dexamethasone-inducible MMTV promoter, the SV40 promoter, the MRP polIII promoter, the constitutive MPSV promoter, the tetracycline-inducible CMV promoter (such as the human immediate-early CMV promoter), the constitutive CMV promoter, and promoter-enhancer combinations known in the art.

Methods for introducing expression vectors containing the polynucleotide sequences of interest vary depending on the type of cellular host. For example, calcium chloride transfection is commonly utilized for prokaryotic cells, whereas calcium phosphate treatment or electroporation may be used for other cellular hosts. (See generally Sambrook, *et al.*, supra). Other methods include, *e.g.*, electroporation, calcium phosphate treatment, liposome-mediated transformation, injection and microinjection, ballistic methods, virosomes, immunoliposomes, polycation:nucleic acid conjugates, naked DNA, artificial virions, fusion to the herpes virus structural protein VP22 (Elliot and O'Hare, (1997) Cell 88:223), agent-enhanced uptake of DNA, and ex vivo transduction. For long-term, high-yield production of recombinant proteins, stable expression will often be desired. For example, cell lines which stably express HER3-binding antibody chains or binding fragments can be prepared using expression vectors of the invention which contain viral origins of replication or endogenous expression elements and a selectable marker gene. Following the introduction of the vector, cells may be allowed to grow for 1-2 days in an enriched media before they are switched to selective media. The purpose of the selectable marker is to confer resistance to selection, and its presence allows growth of cells which successfully express the introduced sequences in selective media. Resistant, stably transfected cells can be proliferated using tissue culture techniques appropriate to the cell type.

(ii) Generation of monoclonal antibodies of the invention

Monoclonal antibodies (mAbs) can be produced by a variety of techniques, including conventional monoclonal antibody methodology *e.g.*, the standard somatic cell hybridization technique of Kohler and Milstein, (1975) Nature 256:495. Many techniques for producing monoclonal antibody can be employed *e.g.*, viral or oncogenic transformation of B lymphocytes.

An animal system for preparing hybridomas is the murine system. Hybridoma production in the mouse is a well established procedure. Immunization protocols and techniques for isolation of immunized splenocytes for fusion are known in the art. Fusion partners (*e.g.*, murine myeloma cells) and fusion procedures are also known.

Chimeric or humanized antibodies of the present invention can be prepared based on the sequence of a murine monoclonal antibody prepared as described above. DNA encoding the heavy and light chain immunoglobulins can be obtained from the murine hybridoma of interest and engineered to contain non-murine (*e.g.*,. human) immunoglobulin sequences

using standard molecular biology techniques. For example, to create a chimeric antibody, the murine variable regions can be linked to human constant regions using methods known in the art (see *e.g.*, U.S. Patent No. 4,816,567 to Cabilly *et al.*). To create a humanized antibody, the murine CDR regions can be inserted into a human framework using methods known in the art. See *e.g.*, U.S. Patent No. 5225539 to Winter, and U.S. Patent Nos. 5530101; 5585089; 5693762 and 6180370 to Queen *et al.*

In a certain embodiment, the antibodies of the invention are human monoclonal antibodies. Such human monoclonal antibodies directed against HER3 can be generated using transgenic or transchromosomic mice carrying parts of the human immune system rather than the mouse system. These transgenic and transchromosomic mice include mice referred to herein as HuMAb mice and KM mice, respectively, and are collectively referred to herein as "human Ig mice."

The HuMAb mouse® (Medarex, Inc.) contains human immunoglobulin gene miniloci that encode un-rearranged human heavy (μ and γ) and κ light chain immunoglobulin sequences, together with targeted mutations that inactivate the endogenous μ and κ chain loci (see *e.g.*, Lonberg *et al.*, (1994) Nature 368(6474): 856-859). Accordingly, the mice exhibit reduced expression of mouse IgM or κ, and in response to immunization, the introduced human heavy and light chain transgenes undergo class switching and somatic mutation to generate high affinity human IgGκ monoclonal (Lonberg *et al.*, (1994) supra; reviewed in Lonberg, (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101; Lonberg and Huszar, (1995) Intern. Rev. Immunol.13:65-93, and Harding and Lonberg, (1995) Ann. N. Y. Acad. Sci. 764:536-546). The preparation and use of HuMAb mice, and the genomic modifications carried by such mice, is further described in Taylor *et al.*, (1992) Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen *et al.*, (1993) International Immunology 5:647-656; Tuaillon *et al.*, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:3720-3724; Choi *et al.*, (1993) Nature Genetics 4:117-123; Chen *et al.*, (1993) EMBO J. 12:821-830; Tuaillon *et al.*, (1994) J. Immunol. 152:2912-2920; Taylor *et al.*, (1994) International Immunology 579-591; and Fishwild *et al.*, (1996) Nature Biotechnology 14:845-851, the contents of all of which are hereby specifically incorporated by reference in their entirety. See further, U.S. Patent Nos. 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; and 5,770,429; all to Lonberg and Kay; U.S. Patent No. 5,545,807 to Surani *et al.*; PCT Publication Nos. WO 92103918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97113852, WO 98/24884 and WO 99/45962, all to Lonberg and Kay; and PCT Publication No. WO 01/14424 to Korman *et al.*

In another embodiment, human antibodies of the invention can be raised using a mouse that carries human immunoglobulin sequences on transgenes and transchomosomes such as a mouse that carries a human heavy chain transgene and a human light chain transchromosome. Such mice, referred to herein as "KM mice", are described in detail in PCT Publication WO 02/43478 to Ishida *et al.*

Still further, alternative transgenic animal systems expressing human immunoglobulin genes are available in the art and can be used to raise HER3-binding antibodies of the invention. For example, an alternative transgenic system referred to as the Xenomouse (Abgenix, Inc.) can be used. Such mice are described in, *e.g.*, U.S. Patent Nos. 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6, 150,584 and 6,162,963 to Kucherlapati *et al.*

Moreover, alternative transchromosomic animal systems expressing human immunoglobulin genes are available in the art and can be used to raise HER3-binding antibodies of the invention. For example, mice carrying both a human heavy chain transchromosome and a human light chain tranchromosome, referred to as "TC mice" can be used; such mice are described in Tomizuka *et al.*, (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:722-727. Furthermore, cows carrying human heavy and light chain transchromosomes have been described in the art (Kuroiwa *et al.*, (2002) Nature Biotechnology 20:889-894) and can be used to raise HER3-binding antibodies of the invention.

Human monoclonal antibodies of the invention can also be prepared using phage display methods for screening libraries of human immunoglobulin genes. Such phage display methods for isolating human antibodies are established in the art or described in the examples below. See for example: U.S. Patent Nos. 5,223,409; 5,403,484; and 5,571,698 to Ladner *et al.*; U.S. Patent Nos. 5,427,908 and 5,580,717 to Dower *et al.*; U.S. Patent Nos. 5,969,108 and 6,172,197 to McCafferty *et al.*; and U.S. Patent Nos. 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 and 6,593,081 to Griffiths *et al.*

Human monoclonal antibodies of the invention can also be prepared using SCID mice into which human immune cells have been reconstituted such that a human antibody response can be generated upon immunization. Such mice are described in, for example, U.S. Patent Nos. 5,476,996 and 5,698,767 to Wilson *et al.*

(iii) Framework or Fc engineering

Engineered antibodies of the invention include those in which modifications have been made to framework residues within VH and/or VL, *e.g.* to improve the properties of the antibody. Typically such framework modifications are made to decrease the immunogenicity of the antibody. For example, one approach is to "backmutate" one or more framework residues to the corresponding germline sequence. More specifically, an antibody that has undergone somatic mutation may contain framework residues that differ from the germline sequence from which the antibody is derived. Such residues can be identified by comparing the antibody framework sequences to the germline sequences from which the antibody is derived. To return the framework region sequences to their germline configuration, the somatic mutations can be "backmutated" to the germline sequence by, for example, site-directed mutagenesis. Such "backmutated" antibodies are also intended to be encompassed by the invention.

Another type of framework modification involves mutating one or more residues within the framework region, or even within one or more CDR regions, to remove T cell -epitopes to thereby reduce the potential immunogenicity of the antibody. This approach is also referred to as "deimmunization" and is described in further detail in U.S. Patent Publication No. 20030153043 by Carr *et al.*

In addition or alternative to modifications made within the framework or CDR regions, antibodies of the invention may be engineered to include modifications within the Fc region, typically to alter one or more functional properties of the antibody, such as serum half-life, complement fixation, Fc receptor binding, and/or antigen-dependent cellular cytotoxicity. Furthermore, an antibody of the invention may be chemically modified (*e.g.*, one or more chemical moieties can be attached to the antibody) or be modified to alter its glycosylation, again to alter one or more functional properties of the antibody. Each of these embodiments is described in further detail below. The numbering of residues in the Fc region is that of the EU index of Kabat.

In one embodiment, the hinge region of CH1 is modified such that the number of cysteine residues in the hinge region is altered, *e.g.*, increased or decreased. This approach is described further in U.S. Patent No. 5,677,425 by Bodmer *et al.* The number of cysteine residues in the hinge region of CH1 is altered to, for example, facilitate assembly of the light and heavy chains or to increase or decrease the stability of the antibody.

In another embodiment, the Fc hinge region of an antibody is mutated to decrease the biological half-life of the antibody. More specifically, one or more amino acid mutations are introduced into the CH2-CH3 domain interface region of the Fc-hinge fragment such that the antibody has impaired Staphylococcyl protein A (SpA) binding relative to native Fc-hinge domain SpA binding. This approach is described in further detail in U.S. Patent No. 6,165,745 by Ward *et al.*

In yet other embodiments, the Fc region is altered by replacing at least one amino acid residue with a different amino acid residue to alter the effector functions of the antibody. For example, one or more amino acids can be replaced with a different amino acid residue such that the antibody has an altered affinity for an effector ligand but retains the antigen-binding ability of the parent antibody. The effector ligand to which affinity is altered can be, for example, an Fc receptor or the C1 component of complement. This approach is described in further detail in U.S. Patent Nos. 5,624,821 and 5,648,260, both by Winter *et al.*

In another embodiment, one or more amino acids selected from amino acid residues can be replaced with a different amino acid residue such that the antibody has altered C1q binding and/or reduced or abolished complement dependent cytotoxicity (CDC). This approach is described in further detail in U.S. Patent Nos. 6,194,551 by Idusogie *et al.*

In another embodiment, one or more amino acid residues are altered to thereby alter the ability of the antibody to fix complement. This approach is described further in PCT Publication WO 94/29351 by Bodmer *et al.*

In yet another embodiment, the Fc region is modified to increase the ability of the antibody to mediate antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and/or to increase the affinity of the antibody for an Fcγ receptor by modifying one or more amino acids. This approach is described further in PCT Publication WO 00/42072 by Presta. Moreover, the binding sites on human IgG1 for FcγRl, FcγRII, FcγRIII and FcRn have been mapped and variants with improved binding have been described (see Shields *et al.*, (2001) J. Biol. Chen. 276:6591-6604).

In still another embodiment, the glycosylation of an antibody is modified. For example, an aglycoslated antibody can be made (*i.e.*, the antibody lacks glycosylation). Glycosylation can be altered to, for example, increase the affinity of the antibody for "antigen'. Such carbohydrate modifications can be accomplished by, for example, altering one or more sites of glycosylation within the antibody sequence. For example, one or more amino acid

substitutions can be made that result in elimination of one or more variable region framework glycosylation sites to thereby eliminate glycosylation at that site. Such aglycosylation may increase the affinity of the antibody for antigen. Such an approach is described in further detail in U.S. Patent Nos. 5,714,350 and 6,350,861 by Co *et al.*

Additionally or alternatively, an antibody can be made that has an altered type of glycosylation, such as a hypofucosylated antibody having reduced amounts of fucosyl residues or an antibody having increased bisecting GlcNac structures. Such altered glycosylation patterns have been demonstrated to increase the ADCC ability of antibodies. Such carbohydrate modifications can be accomplished by, for example, expressing the antibody in a host cell with altered glycosylation machinery. Cells with altered glycosylation machinery have been described in the art and can be used as host cells in which to express recombinant antibodies of the invention to thereby produce an antibody with altered glycosylation. For example, EP 1,176,195 by Hang *et al.* describes a cell line with a functionally disrupted FUT8 gene, which encodes a fucosyl transferase, such that antibodies expressed in such a cell line exhibit hypofucosylation. PCT Publication WO 03/035835 by Presta describes a variant CHO cell line, Lecl3 cells, with reduced ability to attach fucose to Asn(297)-linked carbohydrates, also resulting in hypofucosylation of antibodies expressed in that host cell (see also Shields *et al.*, (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740). PCT Publication WO 99/54342 by Umana *et al.* describes cell lines engineered to express glycoprotein-modifying glycosyl transferases (*e.g.*, beta(1,4)-N acetylglucosaminyltransferase III (GnTIII)) such that antibodies expressed in the engineered cell lines exhibit increased bisecting GlcNac structures which results in increased ADCC activity of the antibodies (see also Umana *et al.*, (1999) Nat. Biotech. 17:176-180).

In another embodiment, the antibody is modified to increase its biological half-life. Various approaches are possible. For example, one or more of the following mutations can be introduced: T252L, T254S, T256F, as described in U.S. Patent No. 6,277,375 to Ward. Alternatively, to increase the biological half life, the antibody can be altered within the CH1 or CL region to contain a salvage receptor binding epitope taken from two loops of a CH2 domain of an Fc region of an IgG, as described in U.S. Patent Nos. 5,869,046 and 6,121,022 by Presta *et al.*

(iv) Methods of Engineering Altered Antibodies

As discussed above, the HER3-binding antibodies having VH and VL sequences or full length heavy and light chain sequences shown herein can be used to create new HER3-binding antibodies by modifying full length heavy chain and/or light chain sequences, VH and/or VL sequences, or the constant region(s) attached thereto. Thus, in another aspect of the invention, the structural features of a HER3-binding antibody of the invention are used to create structurally related HER3-binding antibodies that retain at least one functional property of the antibodies of the invention, such as binding to human HER3 and also inhibiting one or more functional properties of HER3 For example, one or more CDR regions of the antibodies of the present invention, or mutations thereof, can be combined recombinantly with known framework regions and/or other CDRs to create additional, recombinantly-engineered, HER3-binding antibodies of the invention, as discussed above. Other types of modifications include those described in the previous section. The starting material for the engineering method is one or more of the VH and/or VL sequences provided herein, or one or more CDR regions thereof. To create the engineered antibody, it is not necessary to actually prepare (*i.e.*, express as a protein) an antibody having one or more of the VH and/or VL sequences provided herein, or one or more CDR regions thereof. Rather, the information contained in the sequence(s) is used as the starting material to create a "second generation" sequence(s) derived from the original sequence(s) and then the "second generation" sequence(s) is prepared and expressed as a protein.

Accordingly, in another embodiment, the invention provides a method for preparing a HER3-binding antibody consisting of: a heavy chain variable region antibody sequence having a CDR1 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, and 368; a CDR2 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, and 369; and/or a CDR3 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 75, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, and 370; and a light chain variable region antibody sequence having a CDR1 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137,

149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, and 371; a CDR2 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, and 372; and/or a CDR3 sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, and 373; altering at least one amino acid residue within the heavy chain variable region antibody sequence and/or the light chain variable region antibody sequence to create at least one altered antibody sequence; and expressing the altered antibody sequence as a protein.The altered antibody sequence can also be prepared by screening antibody libraries having fixed CDR3 sequences or minimal essential binding determinants as described in US20050255552 and diversity on CDR1 and CDR2 sequences. The screening can be performed according to any screening technology appropriate for screening antibodies from antibody libraries, such as phage display technology.

Standard molecular biology techniques can be used to prepare and express the altered antibody sequence. The antibody encoded by the altered antibody sequence(s) is one that retains one, some or all of the functional properties of the HER3-binding antibodies described herein, which functional properties include, but are not limited to, specifically binding to human and/or cynomologus HER3; the antibody binds to HER3 and neutralizes HER3 biological activity by inhibiting the HER signaling activity in a phospho-HER assay.

The functional properties of the altered antibodies can be assessed using standard assays available in the art and/or described herein, such as those set forth in the Examples (*e.g.*, ELISAs).

In certain embodiments of the methods of engineering antibodies of the invention, mutations can be introduced randomly or selectively along all or part of an HER3-binding antibody coding sequence and the resulting modified HER3-binding antibodies can be screened for binding activity and/or other functional properties as described herein. Mutational methods have been described in the art. For example, PCT Publication WO 02/092780 by Short describes methods for creating and screening antibody mutations using saturation mutagenesis, synthetic ligation assembly, or a combination thereof. Alternatively, PCT Publication WO 03/074679 by Lazar *et al.* describes methods of using computational screening methods to optimize physiochemical properties of antibodies.

Characterization of the Antibodies of the Invention

The antibodies of the invention can be characterized by various functional assays. For example, they can be characterized by their ability to neutralize biological activity by inhibiting HER signaling in a phospho-HER assay as described herein, their affinity to a HER3 protein (*e.g.*, human and/or cynomologus HER3), the epitope binning, their resistance to proteolysis, and their ability to block HER3 downstream signaling. Various methods can be used to measure HER3 -mediated signaling. For example, the HER signaling pathway can be monitored by (i) measurement of phospho-HER3; (ii) measurement of phosphorylation of HER3 or other downstream signaling proteins (e.g. Akt), (iii) ligand blocking assays as described herein, (iv) heterodimer formation, (v) HER3 dependent gene expression signature, (vi) receptor internalization, and (vii) HER3 driven cell phenotypes (e.g. proliferation).

The ability of an antibody to bind to HER3 can be detected by labelling the antibody of interest directly, or the antibody may be unlabelled and binding detected indirectly using various sandwich assay formats known in the art.

In some embodiments, the HER3-binding antibodies of the invention block or compete with binding of a reference HER3-binding antibody to a HER3 polypeptide or protein. These can be fully human HER3-binding antibodies described above. They can also be other mouse, chimeric or humanized HER3-binding antibodies which bind to the same epitope as the reference antibody. The capacity to block or compete with the reference antibody binding indicates that a HER3-binding antibody under test binds to the same or similar epitope as that defined by the reference antibody, or to an epitope which is sufficiently proximal to the epitope bound by the reference HER3-binding antibody. Such antibodies are especially likely to share the advantageous properties identified for the reference antibody. The capacity to block or compete with the reference antibody may be determined by, *e.g.*, a competition binding assay. With a competition binding assay, the antibody under test is examined for ability to inhibit specific binding of the reference antibody to a common antigen, such as a HER3 polypeptide or protein. A test antibody competes with the reference antibody for specific binding to the antigen if an excess of the test antibody substantially inhibits binding of the reference antibody. Substantial inhibition means that the test antibody reduces specific binding of the reference antibody usually by at least 10%, 25%, 50%, 75%, or 90%.

There are a number of known competition binding assays that can be used to assess competition of a HER3-binding antibody with the reference HER3-binding antibody for

binding to a HER3 protein. These include, *e.g.*, solid phase direct or indirect radioimmunoassay (RIA), solid phase direct or indirect enzyme immunoassay (EIA), sandwich competition assay (see Stahli *et al.*, (1983) Methods in Enzymology 9:242-253); solid phase direct biotin-avidin EIA (see Kirkland *et al.*, (1986) J. Immunol. 137:3614-3619); solid phase direct labeled assay, solid phase direct labeled sandwich assay (see Harlow & Lane, supra); solid phase direct label RIA using I-125 label (see Morel *et al.*, (1988) Molec. Immunol. 25:7-15); solid phase direct biotin-avidin EIA (Cheung *et al.*, (1990) Virology 176:546-552); and direct labeled RIA (Moldenhauer *et al.*, (1990) Scand. J. Immunol. 32:77-82). Typically, such an assay involves the use of purified antigen bound to a solid surface or cells bearing either of these, an unlabelled test HER3-binding antibody and a labelled reference antibody. Competitive inhibition is measured by determining the amount of label bound to the solid surface or cells in the presence of the test antibody. Usually the test antibody is present in excess. Antibodies identified by competition assay (competing antibodies) include antibodies binding to the same epitope as the reference antibody and antibodies binding to an adjacent epitope sufficiently proximal to the epitope bound by the reference antibody for steric hindrance to occur.

To determine if the selected HER3-binding monoclonal antibodies bind to unique epitopes, each antibody can be biotinylated using commercially available reagents (*e.g.*, reagents from Pierce, Rockford, IL). Competition studies using unlabeled monoclonal antibodies and biotinylated monoclonal antibodies can be performed using a HER3 polypeptide coated-ELISA plates. Biotinylated MAb binding can be detected with a strep-avidin-alkaline phosphatase probe. To determine the isotype of a purified HER3-binding antibody, isotype ELISAs can be performed. For example, wells of microtiter plates can be coated with 1 μg/ml of anti-human IgG overnight at 4°C. After blocking with 1% BSA, the plates are reacted with 1 μg/ml or less of the monoclonal HER3-binding antibody or purified isotype controls, at ambient temperature for one to two hours. The wells can then be reacted with either human IgGl or human IgM-specific alkaline phosphatase-conjugated probes. Plates are then developed and analyzed so that the isotype of the purified antibody can be determined.

To demonstrate binding of monoclonal HER3-binding antibodies to live cells expressing a HER3 polypeptide, flow cytometry can be used. Briefly, cell lines expressing HER3 (grown under standard growth conditions) can be mixed with various concentrations of a HER3-binding antibody in PBS containing 0.1% BSA and 10% fetal calf serum, and incubated at 4°C for 1 hour. After washing, the cells are reacted with Fluorescein-labeled anti-human IgG

antibody under the same conditions as the primary antibody staining. The samples can be analyzed by FACScan instrument using light and side scatter properties to gate on single cells. An alternative assay using fluorescence microscopy may be used (in addition to or instead of) the flow cytometry assay. Cells can be stained exactly as described above and examined by fluorescence microscopy. This method allows visualization of individual cells, but may have diminished sensitivity depending on the density of the antigen.

HER3-binding antibodies of the invention can be further tested for reactivity with a HER3 polypeptide or antigenic fragment by Western blotting. Briefly, purified HER3 polypeptides or fusion proteins, or cell extracts from cells expressing HER3 can be prepared and subjected to sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis. After electrophoresis, the separated antigens are transferred to nitrocellulose membranes, blocked with 10% fetal calf serum, and probed with the monoclonal antibodies to be tested. Human IgG binding can be detected using anti-human IgG alkaline phosphatase and developed with BCIP/NBT substrate tablets (Sigma Chem. Co., St. Louis, MO).

A number of readouts can be used to assess the efficacy, and specificity, of HER3 antibodies in cell-based assays of ligand-induced heterodimer formation. Activity can be assessed by one or more of the following:

(i) Inhibition of ligand-induced heterodimerisation of HER2 with other EGF family members in a target cell line, for example MCF-7 breast cancer cells. Immunoprecipitation of HER2 complexes from cell lysates can be performed with a receptor-specific antibody, and the absence/presence of other EGF receptors and their biologically relevant ligands within the complex can be analysed following electrophoresis/Western transfer by probing with antibodies to other EGF receptors.

(ii) Inhibition of the activation of signaling pathways by ligand-activated heterodimers. Association with HER3 appears key for other members of the EGF family of receptors to elicit maximal cellular response following ligand binding. In the case of the kinase-defective HER3, HER2 provides a functional tyrosine kinase domain to enable signaling to occur following binding of growth factor ligands. Thus, cells co-expressing HER2 and HER3 can be treated with ligand, for example heregulin, in the absence and presence of inhibitor and the effect on HER3 tyrosine phosphorylation monitored by a number of ways including immunoprecipitation of HER3 from treated cell lysates and subsequent Western blotting using anti-phosphotyrosine antibodies (see Agus op. cit. for details). Alternatively, a high-

throughput assay can be developed by trapping HER3 from solubilized lysates onto the wells of a 96-well plate coated with an anti-HER3 receptor antibody, and the level of tyrosine phosphorylation measured using, for example, europium-labelled anti-phosphotyrosine antibodies, as embodied by Waddleton *et al.*, (2002) Anal. Biochem. 309:150-157.

In a broader extension of this approach, effector molecules known to be activated downstream of activated receptor heterodimers, such as mitogen-activated protein kinases (MAPK) and Akt, may be analysed directly, by immunoprecipitation from treated lysates and blotting with antibodies that detect the activated forms of these proteins, or by analysing the ability of these proteins to modify/activate specific substrates.

(iii) Inhibition of ligand-induced cellular proliferation. A variety of cell lines are known to co-express combinations of ErbB receptors, for example many breast and prostate cancer cell lines. Assays may be performed in 24/48/96-well formats with the readout based around DNA synthesis (tritiated thymidine incorporation), increase in cell number (crystal violet staining) etc.

A number of readouts can be used to assess the efficacy, and specificity, of HER3 antibodies in cell-based assays of ligand-independent homo-and heterodimer formation. For example, HER2 overexpression triggers ligand-independent activation of the kinase domain as a result of spontaneous dimer formation. Over expressed HER2 generates either homo- or heterodimers with other HER molecules such as HER1, HER3 and HER4.

Ability of antibodies or fragments thereof to block in vivo growth of tumour xenografts of human tumour cell lines whose tumorigenic phenotype is known to be at least partly dependent on ligand activation of HER3 heterodimer cell signaling e.g. BxPC3 pancreatic cancer cells etc. This can be assessed in immunocompromised mice either alone or in combination with an appropriate cytotoxic agent for the cell line in question. Examples of functional assays are also described in the Example section below.

Prophylactic and Therapeutic Uses

The present invention provides methods of treating a disease or disorder associated with the HER3 signaling pathway by administering to a subject in need thereof an effective amount of

the antibodies of the invention. In a specific embodiment, the present invention provides a method of treating or preventing cancers (e.g., breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, multiple myeloma, ovarian cancer, liver cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, osteosarcoma, squamous cell carcinoma, peripheral nerve sheath tumors, schwannoma, head and neck cancer, bladder cancer, esophageal cancer, glioblastoma, clear cell sarcoma of soft tissue, malignant mesothelioma, neurofibromatosis, renal cancer and melanoma) by administering to a subject in need thereof an effective amount of the antibodies of the invention. In some embodiments, the present invention provides methods of treating or preventing cancers associated with a HER signaling pathway by administering to a subject in need thereof an effective amount of the antibodies of the invention.

In a specific embodiment, the present invention provides methods of treating cancers associated with a HER signaling pathway that include, but are not limited to breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, multiple myeloma, ovarian cancer, liver cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, osteosarcoma, squamous cell carcinoma, peripheral nerve sheath tumors schwannoma, head and neck cancer, bladder cancer, esophageal cancer, glioblastoma, clear cell sarcoma of soft tissue, malignant mesothelioma, neurofibromatosis, renal cancer, and melanoma.

HER3 antibodies can also be used to treat or prevent other disorders associated with aberrant or defective HER signaling, including but are not limited to respiratory diseases, osteoporosis, osteoarthritis, polycystic kidney disease, diabetes, schizophrenia, vascular disease, cardiac disease, non-oncogenic proliferative diseases, fibrosis, and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease.

Suitable agents for combination treatment with HER3-binding antibodies include standard of care agents known in the art that are able to modulate the ErbB signaling pathway. Suitable examples of standard of care agents for HER2 include, but are not limited to Herceptin and Tykerb. Suitable examples of standard of care agents for EGFR include, but are not limited to Iressa, Tarceva, Erbitux and Vectibix. Other agents that may be suitable for combination treatment with HER3-binding antibodies include, but are not limited to those that modulate receptor tyrosine kinases, G-protein coupled receptors, growth/ survival signal transduction pathways, nuclear hormone receptors, apoptotic pathways, cell cycle and angiogenesis.

Diagnostic Uses

In one aspect, the invention encompasses diagnostic assays for determining HER3 protein and/or nucleic acid expression as well as HER3 protein function, in the context of a biological sample (*e.g.*, blood, serum, cells, tissue) or from individual afflicted with cancer, or is at risk of developing cancer.

Diagnostic assays, such as competitive assays rely on the ability of a labelled analogue (the "tracer") to compete with the test sample analyte for a limited number of binding sites on a common binding partner. The binding partner generally is insolubilized before or after the competition and then the tracer and analyte bound to the binding partner are separated from the unbound tracer and analyte. This separation is accomplished by decanting (where the binding partner was preinsolubilized) or by centrifuging (where the binding partner was precipitated after the competitive reaction). The amount of test sample analyte is inversely proportional to the amount of bound tracer as measured by the amount of marker substance. Dose-response curves with known amounts of analyte are prepared and compared with the test results in order to quantitatively determine the amount of analyte present in the test sample. These assays are called ELISA systems when enzymes are used as the detectable markers. In an assay of this form, competitive binding between antibodies and HER3-binding antibodies results in the bound HER3 protein, preferably the HER3 epitopes of the invention, being a measure of antibodies in the serum sample, most particularly, neutralizing antibodies in the serum sample.

A significant advantage of the assay is that measurement is made of neutralizing antibodies directly (*i.e.*, those which interfere with binding of HER3 protein, specifically, epitopes). Such an assay, particularly in the form of an ELISA test has considerable applications in the clinical environment and in routine blood screening.

Another aspect of the invention provides methods for determining HER3 nucleic acid expression or HER3 protein activity in an individual to thereby select appropriate therapeutic or prophylactic agents for that individual (referred to herein as "pharmacogenomics"). Pharmacogenomics allows for the selection of agents (*e.g.*, drugs) for therapeutic or prophylactic treatment of an individual based on the genotype of the individual (*e.g.*, the genotype of the individual examined to determine the ability of the individual to respond to a particular agent.)

Yet another aspect of the invention pertains to monitoring the influence of agents (*e.g.*, drugs) on the expression or activity of HER3 protein in clinical trials.

Pharmaceutical Compositions

To prepare pharmaceutical or sterile compositions including a HER3-binding antibodies (intact or binding fragments), the HER3-binding antibodies (intact or binding fragments) is mixed with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. The compositions can additionally contain one or more other therapeutic agents that are suitable for treating or preventing cancer (breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, multiple myeloma, ovarian cancer, liver cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, osteosarcoma, squamous cell carcinoma, peripheral nerve sheath tumors schwannoma, head and neck cancer, bladder cancer, esophageal cancer, glioblastoma, clear cell sarcoma of soft tissue, malignant mesothelioma, neurofibromatosis, renal cancer, and melanoma).

Formulations of therapeutic and diagnostic agents can be prepared by mixing with physiologically acceptable carriers, excipients, or stabilizers in the form of, e.g., lyophilized powders, slurries, aqueous solutions, lotions, or suspensions (see, e.g., Hardman *et al.*, (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, *et al.* (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, *et al.* (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.).

Selecting an administration regimen for a therapeutic depends on several factors, including the serum or tissue turnover rate of the entity, the level of symptoms, the immunogenicity of the entity, and the accessibility of the target cells in the biological matrix. In certain embodiments, an administration regimen maximizes the amount of therapeutic delivered to the patient consistent with an acceptable level of side effects. Accordingly, the amount of biologic delivered depends in part on the particular entity and the severity of the condition being treated. Guidance in selecting appropriate doses of antibodies, cytokines, and small molecules are available (see, e.g., Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and

Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Baert *et al.*, (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom *et al.*, (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon *et al.*, (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz *et al.*, (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh *et al.*, (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky *et al.*, (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602).

Determination of the appropriate dose is made by the clinician, e.g., using parameters or factors known or suspected in the art to affect treatment or predicted to affect treatment. Generally, the dose begins with an amount somewhat less than the optimum dose and it is increased by small increments thereafter until the desired or optimum effect is achieved relative to any negative side effects. Important diagnostic measures include those of symptoms of, e.g., the inflammation or level of inflammatory cytokines produced.

Actual dosage levels of the active ingredients in the pharmaceutical compositions of the present invention may be varied so as to obtain an amount of the active ingredient which is effective to achieve the desired therapeutic response for a particular patient, composition, and mode of administration, without being toxic to the patient. The selected dosage level will depend upon a variety of pharmacokinetic factors including the activity of the particular compositions of the present invention employed, or the ester, salt or amide thereof, the route of administration, the time of administration, the rate of excretion of the particular compound being employed, the duration of the treatment, other drugs, compounds and/or materials used in combination with the particular compositions employed, the age, sex, weight, condition, general health and prior medical history of the patient being treated, and like factors known in the medical arts.

Compositions comprising antibodies or fragments thereof of the invention can be provided by continuous infusion, or by doses at intervals of, e.g., one day, one week, or 1-7 times per week. Doses may be provided intravenously, subcutaneously, topically, orally, nasally, rectally, intramuscular, intracerebrally, or by inhalation. A specific dose protocol is one involving the maximal dose or dose frequency that avoids significant undesirable side effects. A total weekly dose may be at least 0.05 μg/kg body weight, at least 0.2 μg/kg, at least 0.5 μg/kg, at least 1 μg/kg, at least 10 μg/kg, at least 100 μg/kg, at least 0.2 mg/kg, at least 1.0 mg/kg, at least 2.0 mg/kg, at least 10 mg/kg, at least 25 mg/kg, or at least 50 mg/kg (see, e.g.,

Yang *et al.*, (2003) New Engl. J. Med. 349:427-434; Herold *et al.*, (2002) New Engl. J. Med. 346:1692-1698; Liu *et al.*, (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456; Portielji *et al.*, (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144). The desired dose of antibodies or fragments thereof is about the same as for an antibody or polypeptide, on a moles/kg body weight basis. The desired plasma concentration of the antibodies or fragments thereof is about, on a moles/kg body weight basis. The dose may be at least 15 μg at least 20 μg, at least 25 μg, at least 30 μg, at least 35 μg, at least 40 μg, at least 45 μg, at least 50 μg, at least 55 μg, at least 60 μg, at least 65 μg, at least 70 μg, at least 75 μg, at least 80 μg, at least 85 μg, at least 90 μg, at least 95 μg, or at least 100 μg. The doses administered to a subject may number at least 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, or 12, or more.

For antibodies or fragments thereofof the invention, the dosage administered to a patient may be 0.0001 mg/kg to 100 mg/kg of the patient's body weight. The dosage may be between 0.0001 mg/kg and 20 mg/kg, 0.0001 mg/kg and 10 mg/kg, 0.0001 mg/kg and 5 mg/kg, 0.0001 and 2 mg/kg, 0.0001 and 1 mg/kg, 0.0001 mg/kg and 0.75 mg/kg, 0.0001 mg/kg and 0.5 mg/kg, 0.0001 mg/kg to 0.25 mg/kg, 0.0001 to 0.15 mg/kg, 0.0001 to 0.10 mg/kg, 0.001 to 0.5 mg/kg, 0.01 to 0.25 mg/kg or 0.01 to 0.10 mg/kg of the patient's body weight.

The dosage of the antibodies or fragments thereof of the invention may be calculated using the patient's weight in kilograms (kg) multiplied by the dose to be administered in mg/kg. The dosage of the antibodies or fragments thereofof the invention may be 150 μg/kg or less, 125 μg/kg or less, 100 μg/kg or less, 95 μg/kg or less, 90 μg/kg or less, 85 μg/kg or less, 80 μg/kg or less, 75 μg/kg or less, 70 μg/kg or less, 65 μg/kg or less, 60 μg/kg or less, 55 μg/kg or less, 50 μg/kg or less, 45 μg/kg or less, 40 μg/kg or less, 35 μg/kg or less, 30 μg/kg or less, 25 μg/kg or less, 20 μg/kg or less, 15 μg/kg or less, 10 μg/kg or less, 5 μg/kg or less, 2.5 μg/kg or less, 2 μg/kg or less, 1.5 μg/kg or less, 1 μg/kg or less, 0.5 μg/kg or less, or 0.5 μg/kg or less of a patient's body weight.

Unit dose of the antibodies or fragments thereofof the invention may be 0.1 mg to 20 mg, 0.1 mg to 15 mg, 0.1 mg to 12 mg, 0.1 mg to 10 mg, 0.1 mg to 8 mg, 0.1 mg to 7 mg, 0.1 mg to 5 mg, 0.1 to 2.5 mg, 0.25 mg to 20 mg, 0.25 to 15 mg, 0.25 to 12 mg, 0.25 to 10 mg, 0.25 to 8 mg, 0.25 mg to 7 m g, 0.25 mg to 5 mg, 0.5 mg to 2.5 mg, 1 mg to 20 mg, 1 mg to 15 mg, 1 mg to 12 mg, 1 mg to 10 mg, 1 mg to 8 mg, 1 mg to 7 mg, 1 mg to 5 mg, or 1 mg to 2.5 mg.

The dosage of the antibodies or fragments thereofof the invention may achieve a serum titer of at least 0.1 μg/ml, at least 0.5 μg/ml, at least 1 μg/ml, at least 2 μg/ml, at least 5 μg/ml, at least 6 μg/ml, at least 10 μg/ml, at least 15 μg/ml, at least 20 μg/ml, at least 25 μg/ml, at least 50 μg/ml, at least 100 μg/ml, at least 125 μg/ml, at least 150 μg/ml, at least 175 μg/ml, at least 200 μg/ml, at least 225 μg/ml, at least 250 μg/ml, at least 275 μg/ml, at least 300 μg/ml, at least 325 μg/ml, at least 350 μg/ml, at least 375 μg/ml, or at least 400 μg/ml in a subject. Alternatively, the dosage of the antibodies or fragments thereofof the invention may achieve a serum titer of at least 0.1 μg/ml, at least 0.5 μg/ml, at least 1 μg/ml, at least, 2 μg/ml, at least 5 μg/ml, at least 6 μg/ml, at least 10 μg/ml, at least 15 μg/ml, at least 20 .mu.g/ml, at least 25 μg/ml, at least 50 μg/ml, at least 100 μg/ml, at least 125 μg/ml, at least 150 μg/ml, at least 175 μg/ml, at least 200 μg/ml, at least 225 μg/ml, at least 250 μg/ml, at least 275 μg/ml, at least 300 μg/ml, at least 325 μg/ml, at least 350 μg/ml, at least 375 μg/ml, or at least 400 μg/ml in the subject.

Doses of antibodies or fragments thereofof the invention may be repeated and the administrations may be separated by at least 1 day, 2 days, 3 days, 5 days, 10 days, 15 days, 30 days, 45 days, 2 months, 75 days, 3 months, or at least 6 months.

An effective amount for a particular patient may vary depending on factors such as the condition being treated, the overall health of the patient, the method route and dose of administration and the severity of side affects (see, e.g., Maynard *et al.*, (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK).

The route of administration may be by, e.g., topical or cutaneous application, injection or infusion by intravenous, intraperitoneal, intracerebral, intramuscular, intraocular, intraarterial, intracerebrospinal, intralesional, or by sustained release systems or an implant (see, e.g., Sidman *et al.*, (1983) Biopolymers 22:547-556; Langer *et al.*, (1981) J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277; Langer (1982) Chem. Tech. 12:98-105; Epstein et al., (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688-3692; Hwang *et al.*, (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030-4034; U.S. Pat. Nos. 6,350,466 and 6,316,024). Where necessary, the composition may also include a solubilizing agent and a local anesthetic such as lidocaine to ease pain at the site of the injection. In addition, pulmonary administration can also be employed, e.g., by use of an inhaler or nebulizer, and formulation with an aerosolizing agent. See, e.g., U.S. Pat. Nos.

6,019,968, 5,985,320, 5,985,309, 5,934,272, 5,874,064, 5,855,913, 5,290,540, and 4,880,078; and PCT Publication Nos. WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, and WO 99/66903, each of which is incorporated herein by reference their entirety.

A composition of the present invention may also be administered via one or more routes of administration using one or more of a variety of methods known in the art. As will be appreciated by the skilled artisan, the route and/or mode of administration will vary depending upon the desired results. Selected routes of administration for antibodies or fragments thereofof the invention include intravenous, intramuscular, intradermal, intraperitoneal, subcutaneous, spinal or other parenteral routes of administration, for example by injection or infusion. Parenteral administration may represent modes of administration other than enteral and topical administration, usually by injection, and includes, without limitation, intravenous, intramuscular, intraarterial, intrathecal, intracapsular, intraorbital, intracardiac, intradermal, intraperitoneal, transtracheal, subcutaneous, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subarachnoid, intraspinal, epidural and intrasternal injection and infusion. Alternatively, a composition of the invention can be administered via a non-parenteral route, such as a topical, epidermal or mucosal route of administration, for example, intranasally, orally, vaginally, rectally, sublingually or topically. In one embodiment, the antibodies or fragments thereof of the invention is administered by infusion. In another embodiment, the multispecific epitope binding protein of the invention is administered subcutaneously.

If the antibodies or fragments thereof of the invention are administered in a controlled release or sustained release system, a pump may be used to achieve controlled or sustained release (see Langer, supra; Sefton, (1987) CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:20; Buchwald *et al.*, (1980), Surgery 88:507; Saudek *et al.*, (1989) N. Engl. J. Med. 321:574). Polymeric materials can be used to achieve controlled or sustained release of the therapies of the invention (see e.g., Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, (1983) J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; see also Levy *et al.*, (1985) Science 228:190; During *et al.*, (1989) Ann. Neurol. 25:351; Howard *et al.*, (1989) J. Neurosurg. 7 1:105); U.S. Pat. No. 5,679,377; U.S. Pat. No. 5,916,597; U.S. Pat. No. 5,912,015; U.S. Pat. No. 5,989,463; U.S. Pat. No. 5,128,326; PCT Publication No. WO 99/15154; and PCT Publication No. WO 99/20253. Examples of polymers used in sustained release formulations include, but are not

limited to, poly(2-hydroxy ethyl methacrylate), poly(methyl methacrylate), poly(acrylic acid), poly(ethylene-co-vinyl acetate), poly(methacrylic acid), polyglycolides (PLG), polyanhydrides, poly(N-vinyl pyrrolidone), poly(vinyl alcohol), polyacrylamide, poly(ethylene glycol), polylactides (PLA), poly(lactide-co-glycolides) (PLGA), and polyorthoesters. In one embodiment, the polymer used in a sustained release formulation is inert, free of leachable impurities, stable on storage, sterile, and biodegradable. A controlled or sustained release system can be placed in proximity of the prophylactic or therapeutic target, thus requiring only a fraction of the systemic dose (see, e.g., Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)).

Controlled release systems are discussed in the review by Langer, (1990), Science 249:1527-1533). Any technique known to one of skill in the art can be used to produce sustained release formulations comprising one or more antibodies or fragments thereofof the invention. See, e.g., U.S. Pat. No. 4,526,938, PCT publication WO 91/05548, PCT publication WO 96/20698, Ning *et al.*, (1996), Radiotherapy & Oncology 39:179-189, Song *et al.*, (1995) PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397, Cleek *et al.*, (1997) Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, and Lam *et al.*, (1997) Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760, each of which is incorporated herein by reference in their entirety.

If the antibodies or fragments thereof of the invention are administered topically, they can be formulated in the form of an ointment, cream, transdermal patch, lotion, gel, shampoo, spray, aerosol, solution, emulsion, or other form well-known to one of skill in the art. See, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995). For non-sprayable topical dosage forms, viscous to semi-solid or solid forms comprising a carrier or one or more excipients compatible with topical application and having a dynamic viscosity, in some instances, greater than water are typically employed. Suitable formulations include, without limitation, solutions, suspensions, emulsions, creams, ointments, powders, liniments, salves, and the like, which are, if desired, sterilized or mixed with auxiliary agents (e.g., preservatives, stabilizers, wetting agents, buffers, or salts) for influencing various properties, such as, for example, osmotic pressure. Other suitable topical dosage forms include sprayable aerosol preparations wherein the active ingredient, in some instances, in combination with a solid or liquid inert carrier, is packaged in a mixture with a pressurized volatile (e.g., a gaseous propellant, such as freon) or in a

squeeze bottle. Moisturizers or humectants can also be added to pharmaceutical compositions and dosage forms if desired. Examples of such additional ingredients are well-known in the art.

If the compositions comprising antibodies or fragments thereof are administered intranasally, it can be formulated in an aerosol form, spray, mist or in the form of drops. In particular, prophylactic or therapeutic agents for use according to the present invention can be conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant (e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas). In the case of a pressurized aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges (composed of, e.g., gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

Methods for co-administration or treatment with a second therapeutic agent, e.g., a cytokine, steroid, chemotherapeutic agent, antibiotic, or radiation, are known in the art (see, e.g., Hardman *et al.,* (eds.) (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10.sup.th ed., McGraw-Hill, New York, N.Y.; Poole and Peterson (eds.) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice:A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.; Chabner and Longo (eds.) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.). An effective amount of therapeutic may decrease the symptoms by at least 10%; by at least 20%; at least about 30%; at least 40%, or at least 50%.

Additional therapies (e.g., prophylactic or therapeutic agents), which can be administered in combination with the antibodies or fragments thereofof the invention may be administered less than 5 minutes apart, less than 30 minutes apart, 1 hour apart, at about 1 hour apart, at about 1 to about 2 hours apart, at about 2 hours to about 3 hours apart, at about 3 hours to about 4 hours apart, at about 4 hours to about 5 hours apart, at about 5 hours to about 6 hours apart, at about 6 hours to about 7 hours apart, at about 7 hours to about 8 hours apart, at about 8 hours to about 9 hours apart, at about 9 hours to about 10 hours apart, at about 10 hours to about 11 hours apart, at about 11 hours to about 12 hours apart, at about 12 hours to 18 hours apart, 18 hours to 24 hours apart, 24 hours to 36 hours apart, 36 hours to 48 hours apart, 48

hours to 52 hours apart, 52 hours to 60 hours apart, 60 hours to 72 hours apart, 72 hours to 84 hours apart, 84 hours to 96 hours apart, or 96 hours to 120 hours apart from the antibodies or fragments thereofof the invention. The two or more therapies may be administered within one same patient visit.

The antibodies or fragments thereofof the invention and the other therapies may be cyclically administered. Cycling therapy involves the administration of a first therapy (e.g., a first prophylactic or therapeutic agent) for a period of time, followed by the administration of a second therapy (e.g., a second prophylactic or therapeutic agent) for a period of time, optionally, followed by the administration of a third therapy (e.g., prophylactic or therapeutic agent) for a period of time and so forth, and repeating this sequential administration, i.e., the cycle in order to reduce the development of resistance to one of the therapies, to avoid or reduce the side effects of one of the therapies, and/or to improve the efficacy of the therapies.

In certain embodiments, the antibodies or fragments thereofof the invention can be formulated to ensure proper distribution in vivo. For example, the blood-brain barrier (BBB) excludes many highly hydrophilic compounds. To ensure that the therapeutic compounds of the invention cross the BBB (if desired), they can be formulated, for example, in liposomes. For methods of manufacturing liposomes, see, e.g., U.S. Pat. Nos. 4,522,811; 5,374,548; and 5,399,331. The liposomes may comprise one or more moieties which are selectively transported into specific cells or organs, thus enhance targeted drug delivery (see, e.g., Ranade, (1989) J. Clin. Pharmacol. 29:685). Exemplary targeting moieties include folate or biotin (see, e.g., U.S. Pat. No. 5,416,016 to Low et al); mannosides (Umezawa *et al.,* (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153:1038); antibodies (Bloeman *et al.*, (1995) FEBS Lett. 357:140; Owais *et al.*, (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39:180); surfactant protein A receptor (Briscoe *et al.*, (1995) Am. J. Physiol. 1233:134); p 120 (Schreier *et al,* (1994) J. Biol. Chem. 269:9090); see also K. Keinanen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346:123; J. J. Killion; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4:273.

The invention provides protocols for the administration of pharmaceutical composition comprising antibodies or fragments thereofof the invention alone or in combination with other therapies to a subject in need thereof. The therapies (e.g., prophylactic or therapeutic agents) of the combination therapies of the present invention can be administered concomitantly or sequentially to a subject. The therapy (e.g., prophylactic or therapeutic agents) of the

combination therapies of the present invention can also be cyclically administered. Cycling therapy involves the administration of a first therapy (e.g., a first prophylactic or therapeutic agent) for a period of time, followed by the administration of a second therapy (e.g., a second prophylactic or therapeutic agent) for a period of time and repeating this sequential administration, i.e., the cycle, in order to reduce the development of resistance to one of the therapies (e.g., agents) to avoid or reduce the side effects of one of the therapies (e.g., agents), and/or to improve, the efficacy of the therapies.

The therapies (e.g., prophylactic or therapeutic agents) of the combination therapies of the invention can be administered to a subject concurrently. The term "concurrently" is not limited to the administration of therapies (e.g., prophylactic or therapeutic agents) at exactly the same time, but rather it is meant that a pharmaceutical composition comprising antibodies or fragments thereofof the invention are administered to a subject in a sequence and within a time interval such that the antibodies of the invention can act together with the other therapy(ies) to provide an increased benefit than if they were administered otherwise. For example, each therapy may be administered to a subject at the same time or sequentially in any order at different points in time; however, if not administered at the same time, they should be administered sufficiently close in time so as to provide the desired therapeutic or prophylactic effect. Each therapy can be administered to a subject separately, in any appropriate form and by any suitable route. In various embodiments, the therapies (e.g., prophylactic or therapeutic agents) are administered to a subject less than 15 minutes, less than 30 minutes, less than 1 hour apart, at about 1 hour apart, at about 1 hour to about 2 hours apart, at about 2 hours to about 3 hours apart, at about 3 hours to about 4 hours apart, at about 4 hours to about 5 hours apart, at about 5 hours to about 6 hours apart, at about 6 hours to about 7 hours apart, at about 7 hours to about 8 hours apart, at about 8 hours to about 9 hours apart, at about 9 hours to about 10 hours apart, at about 10 hours to about 11 hours apart, at about 11 hours to about 12 hours apart, 24 hours apart, 48 hours apart, 72 hours apart, or 1 week apart. In other embodiments, two or more therapies (e.g., prophylactic or therapeutic agents) are administered to a within the same patient visit.

The prophylactic or therapeutic agents of the combination therapies can be administered to a subject in the same pharmaceutical composition. Alternatively, the prophylactic or therapeutic agents of the combination therapies can be administered concurrently to a subject in separate

pharmaceutical compositions. The prophylactic or therapeutic agents may be administered to a subject by the same or different routes of administration.

The invention having been fully described, it is further illustrated by the following examples and claims, which are illustrative and are not meant to be further limiting.

Examples

Example 1: Methods, Materials and Screening for Antibodies

(i) Cell Lines

BXPC-3, SK-Br-3, BT-474, MDA-MB-453, FaDu and MCF-7 cell lines were purchased from ATCC and routinely maintained in growth media supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS).

(ii) Generation of Recombinant Human, Cyno, Mouse and Rat HER3 Vectors

Murine HER3 extracellular domain was PCR amplified from mouse brain cDNA (Clontech) and sequence verified by comparison with Refseq NM_010153. Rat HER3 ECD was reverse transcribed from Rat-2 cell mRNA and sequence verified by comparison with NM_017218. Cynomolgus HER3 cDNA template was generated using RNA from various cyno tissues (Zyagen Laboratories), and the RT-PCR product cloned into pCR®-TOPO-XL (Invitrogen) prior to sequencing of both strands. Human HER3 was derived from a human fetal brain cDNA library (Source) and sequence verified by comparison with NM_001982.

To generate tagged recombinant proteins, human, mouse, rat and cyno HER3 was PCR amplified using Pwo Taq polymerase (Roche Diagnostics). Amplified PCR products were gel purified and cloned into a pDonR201 (Invitrogen) gateway entry vector that had previously been modified to include an in-frame N-terminal CD33 leader sequence and a C-terminal TAG, e.g., FLAG TAG. The TAG allows purification of monomeric proteins via an anti-TAG monoclonal antibody. The target genes were flanked with AttB1 and AttB2 allowing recombination into Gateway adapted proprietary destination vectors (e.g., pcDNA3.1) using the Gateway® cloning technology (Invitrogen). Recombination reactions were performed using a Gateway LR reaction with proprietary destination vectors containing a CMV promoter to create the TAG expression vectors, although any commercially available vector can be used.

Further recombinant HER3 proteins were generated that fused the HER3 ECD upstream of a C-terminal Factor X cleavage site and the human IgG hinge and Fc domain to create an Fc-tagged protein. To achieve this, the various HER3 ECD's were PCR amplified and cloned into a vector (e.g., pcDNA3.1) modified to contain an in-frame C-terminal fusion of Factor X site-Hinge-hFc. The generated open reading frame was flanked with AttB1 and AttB2 sites for further cloning with the Gateway® recombinant cloning technology (Invitrogen). An LR Gateway reaction was used to transfer HER3-Fc into a destination expression construct containing a CMV promoter. HER3 point mutation expression constructs were generated using standard site directed mutagenesis protocols and the resultant vectors sequence verified.

Table 8. Generation of HER3 expression vectors. HER3 amino acid numbering is based on NP_001973 (human), NP_034283 (mouse) and NP_058914 (rat).

Name	Description
Hu HER3	CD33-[Human HER3, residues 20-640]-TAG
Mu HER3	CD33-[Murine HER3, residues 20-643]-TAG
Rat HER3	CD33-[Rat HER3, residues 20-643]-TAG
Cyno HER3	CD33-[Cyno HER3, residues 20-643]-TAG
HER3 D1-2	CD33-[Human HER3, residues 20-329]-TAG
HER3 D2	CD33-[Human HER3, residues 185-329]- TAG
HER3 D3-4	CD33-[Human HER3, residues 330-643]- TAG
HER3 D4	CD33-[Human HER3, residues 496-643]- TAG
Hu HER3-Fc	[Human HER3, residues 1-643]-Fc
Mu HER3-Fc	[Murine HER3, residues 1-643]-Fc
Cyno HER3-Fc	[Cyno HER3, residues 1-643]-Fc
Rat HER3-Fc	[Rat HER3, residues 1-643]-Fc
HER3 D2-Fc	[Human HER3 residues 207-329]-Fc
HER3 K267A	CD33-[Human HER3, residues 20-640, K267A]-TAG
HER3 L268A	CD33-[Human HER3, residues 20-640, L268A]-TAG
HER3 K267A/ L268A	CD33-[Human HER3, residues 20-640, K267A/ L268A]-TAG

(iii) Expression of Recombinant HER3 Proteins

The desired HER3 recombinant proteins were expressed in HEK293 derived cell lines previously adapted to suspension culture and grown in a Novartis proprietary serum-free medium. Small scale expression verification was undertaken in transient 6-well-plate transfection assays on the basis of lipofection. Large-scale protein production via transient transfection and was performed at the 10- 20 L scale in the Wave™ bioreactor system (Wave Biotech). DNA Polyethylenimine (Polysciences) was used as a plasmid carrier at a ratio of 1:3 (w:w). The cell culture supernatants were harvested 7-10 days post transfection and concentrated by cross-flow filtration and diafiltration prior to purification.

(iv) Tagged Protein Purification

Recombinant tagged HER3 proteins (e.g., TAG-HER3) were purified by collecting the cell culture supernatant and concentrating 10-fold by cross-flow filtration with a 10 kDa cut off filter (Fresenius). An anti-TAG column was prepared by coupling an anti-TAG monoclonal antibody to CNBr activated Sepharose 4B at a final ratio of 10 mg antibody per mL of resin. Concentrated supernatant was applied to a 35ml anti-Tag column at a flow rate of 1- 2 mL/ minute. After base-line washing with PBS, bound material was eluted with 100 mM glycine (pH 2.7), neutralized and sterile filtered. Protein concentrations were determined by measuring the absorbance at 280 nm and converting using a theoretical factor of 0.66 AU/ mg. The purified protein was finally characterized by SDS-PAGE, N-terminal sequencing and LC-MS.

(v) Fc Tag Purification

Concentrated cell culture supernatant was applied to a 50 ml Protein A Sepharose Fast Flow column at a flow rate of 1 ml/min. After baseline washing with PBS, the column was washed with 10 column volumes of 10 mM NaH_2PO_4/ 30% (v/v) Isopropanol, pH 7.3 followed by 5 column volumes of PBS. Finally, bound material was eluted with 50 mM Citrate/140 mM NaCl (pH 2.7), neutralized and sterile filtered.

(vi) Generation of Over-Expressing Cell Lines

To generate a cell line that expresses high levels of HER3 on the cell surface, a mammalian expression vector was constructed containing an insert coding for a CD33 leader sequence upstream of amino acid residues 20-667 of human HER3 fused in-frame to amino acid residues 669-1210 of human EGFR. When expressed in mammalian cells the resultant

chimeric protein contains an N-terminal HER3 extracellular and transmembrane domain and a C-terminal EGFR cytoplasmic domain. The HER3/1 vector was transfected into CHO-S cells (Invitrogen) and stable pools generated following antibiotic selection. The resultant cell line (CHO HER3/1) expressed high levels of HER3 extracellular domain on its cell surface.

(vii) HuCAL GOLD® Pannings

For the selection of antibodies recognizing human HER3 multiple panning strategies were employed. Therapeutic antibodies against human HER3 protein were generated by selection of clones having high binding affinities, using as the source of antibody variant proteins a commercially available phage display library, the MorphoSys HuCAL GOLD® library. The phagemid library is based on the HuCAL® concept (Knappik *et al.,* (2000) J Mol Biol 296:57-86) and employs the CysDisplay® technology for displaying the Fab on the phage surface (WO01/05950 to Lohning).

For the isolation of anti-HER3 antibodies, standard as well as RapMAT panning strategies were performed using solid phase, solution, whole cell and differential whole cell panning approaches.

(viii) Solid Phase Panning

To identify anti-HER3 antibodies a variety of solid phase panning strategies were performed using differing recombinant HER3 proteins. To perform each round of solid phase panning, Maxisorp plates (Nunc) were coated with HER3 protein. Tagged proteins were either captured using plates previously coated with anti-Fc (goat or mouse anti-human IgG, Jackson Immuno Research), anti-Tag antibody or via passive adsorption. The coated plates were washed with PBS and blocked. Coated plates were washed twice with PBS prior to the addition of HuCAL GOLD® phage-antibodies for 2 hours at room temperature on a shaker. Bound phages were eluted were added to *E. coli* TG-1and incubated for phage infection. Subsequently infected bacteria were isolated and plated on agar plates. Colonies were scraped off the plates and phages were rescued and amplified. Each HER3 panning strategy comprised of individual rounds of panning and contained unique antigens, antigen concentrations and washing stringency.

(ix) Solution Phase Panning

Each round of solution phase panning was performed using various biotinylated recombinant HER3 proteins in the presence or absence of neuregulin 1-β1 (R&D Systems). Proteins were

biotinylated using the EZ-link sulfo-NHS-LC biotinylation kit (Pierce) according to the manufacturers instructions. 800µl of Streptavidin linked magnetic beads (Dynabeads, Dynal) were washed once with PBS and blocked overnight with Chemiblocker (Chemicon). HuCAL GOLD® phage-antibodies and the appropriate biotinylated HER3 were incubated in a reaction tube. Streptavidin magnetic beads were added for 20 minutes and were collected with a magnetic particle separator (Dynal). Bound phages were eluted from the Dynabeads by adding DTT containing bufferto each tube and added to *E. coli* TG-1. Phage infection was performed in an identical manner to that described in solid phase panning. Each HER3 panning strategy comprised of individual rounds of panning and contained unique antigens, antigen concentrations and washing stringency.

(x) Cell based panning

For cell pannings, HuCAL GOLD® phage-antibodies were incubated with approximately 10^7 cells on a rotator for 2 hours at room temperature, followed by centrifugation.. The cell pellet was isolated phages were eluted from the cells The supernatant was collected and added to *E. coli* TG-1 culture continued by the process described above . Two cell based strategies were employed to identify anti-HER3 antibodies:

a) Whole cell panning: In this strategy a variety of intact cell lines were used as the antigens.

b) Differential whole cell panning: In this strategy the antigens sequentially consisted of cells and recombinant HER3 proteins (see 1981.09 as an example). The cell based pannings were performed as described above whilst solid phase panning protocols were employed when recombinant proteins were utilized as antigens. The washes were conducted using PBS (2-3X) and PBST (2-3X).

(xi) RapMAT™ library generation and pannings

In order to increase antibody binding affinity whilst maintaining library diversity the second round output of both solution and solid phase pannings were entered into the RapMAT™ process whilst the third round output of the whole cell and differential whole cell panning strategies were entered (Prassler *et al.*, (2009) Immunotherapy; 1: 571-583. RapMAT™ libraries were generated by sub-cloning Fab-encoding inserts of phages selected via panning into the display vector pMORPH®25_bla_LHCand were further digested to either generate H-CDR2 RapMAT™ libraries and L-CDR3 RapMAT™ libraries by using specific restriction

enzymes. The inserts were replaced with TRIM maturation cassettes (Virnekas *et al.*, (1994) Nucleic Acids Research 22:5600- 5607) for H-CDR2 or L-CDR3 according to pool composition. Library sizes were estimated to range between $8x10^6$ -$1x10^8$ clones. RapMAT antibody-phage were produced and subjected to two further rounds of solution, solid phase or cell based panning using the experimental methods described previously.

Example 2: Transient expression of anti-HER3 IgG's

Suspension adapted HEK293-6E cells were cultivated in a BioWave20 to a density of approximately 2x 10^6 viable cells/ mL. The cells were transiently transfected with the relevant sterile DNA: PEI-MIX and further cultivated. Seven days after transfection, cells were removed by crossflow filtration using Fresenius filters (0.2 µm). The cell free material was concentrated with crossflow filtration using a 10kDa cut off filter (Fresenius) and the concentrate was sterile filtered through a stericup filter (0.22 µm). The sterile supernatant was stored at 4°C.

Example 3: Purification of anti-HER3 IgG

The purification of IgG was performed on a ÄKTA 100 explorer Air chromatography system at 6°C in a cooling cabinet, using a XK16/20 column with 25 mL of self-packed MabSelect SuRe resin (all GE Healthcare). All flow rates were 3.5 mL/min, except for loading, at a pressure limit of 5 bar. The column was equilibrated with 3 column volumes of PBS prior to loading the filtered fermentation supernatant at 2.0 mL/min. The column was washed with 8 column volumes of PBS. IgG was eluted with a pH gradient, starting at 50 mM citrate/70 mM NaCl (pH 4.5), going linearly down in 12 Column volumes to 50 mM citrate/70 mM NaCl (pH 2.5), followed by a 2 column volume constant step of the same pH 2.5 buffer. The IgG containing fractions were pooled and immediately neutralized and sterile filtered (Millipore Steriflip, 0.22 um). OD_{280} was measured and the protein concentration calculated based on the sequence data. The pools were separately tested for aggregation (SEC-MALS) and purity (SDS-PAGE and MS).

Example 4: Expression and Purification of HuCAL®-Fab Antibodies in E. coli

Expression of Fab fragments encoded by pMORPH®X9_Fab_MH in TG-1 cells was carried out in shaker flask cultures using 500 mL of 2x YT medium supplemented with 34 µg/mL chloramphenicol. Cultures were shaken at 30 °C until the OD600nm reached 0.5. Expression was induced by addition of 0.75 mM IPTG (isopropyl-ß-D-thiogalactopyranoside) for 20

hours at 30 °C. Cells were disrupted using lysozyme. His_6-tagged Fab fragments were isolated via IMAC (Bio-Rad). Buffer exchange to 1x Dulbecco´s PBS (pH 7.2) was performed using PD10 columns. Samples were sterile filtered (0.2 µm). Protein concentrations were determined by UV-spectrophotometry. The purity of the samples was analyzed in denaturing, reducing 15% SDS-PAGE. The homogeneity of Fab preparations was determined in native state by size exclusion chromatography (HP-SEC) with calibration standards

Example 5: HER3 Antibody Affinity (K_D) Measurements by Solution Equilibrium Titration (SET)

Affinity determination in solution was essentially performed as previously described (Friguet *et al.,* (1985) J Immunol Methods 77:305-19). In order to improve the sensitivity and accuracy of the SET method, it was transferred from classical ELISA to ECL based technology (Haenel *et al.,* (2005) Anal biochem 339:182-84).

Unlabeled HER3-Tag (human, rat, mouse or cyno) described previously was used for affinity determination by SET.

The data was evaluated with XLfit software (ID Business Solutions) applying customized fitting models. For K_D determination of each IgG the following model was used (modified according to Piehler, *et al* (Piehler *et al.,* (1997) J Immunol Methods 201:189-206).

$$y = \frac{2B_{\max}}{[IgG]}\left(\frac{[IgG]}{2} - \frac{\left(\frac{x+[IgG]+K_D}{2} - \sqrt{\frac{(x+[IgG]+K_D)^2}{4} - x[IgG]}\right)^2}{2[IgG]}\right)$$

[IgG]: applied total IgG concentration

x: applied total soluble antigen concentration (binding sites)

B_{max}: maximal signal of IgG without antigen

K_D: affinity

Example 6: Antibody Cell Binding Determination by FACS

The binding of antibodies to endogenous human antigen expressed on human cancer cells was accessed by FACS. In order to determine antibody EC_{50} values SK-Br-3 cells were harvested

with accutase and diluted to 1 x10^6 cells/mL in FACS buffer (PBS/ 3% FBS/ 0.2% NaN_3). 1 x10^5 cells/ well were added to each well of a 96-well plate (Nunc) and centrifuged at 210 *g* for 5 minutes at 4 °C before removing the supernatant. Serial dilutions of test antibodies (diluted in 1:4 dilution steps with FACS buffer) were added to the pelleted cells and incubated for 1 hour on ice. The cells were washed and pelleted three times with 100 µL FACS buffer. PE conjugated goat anti-human IgG (Jackson ImmunoResearch) diluted 1/200 with FACS buffer were added to the cells and incubated on ice for 1 hour. Additional washing steps were performed three times with 100 µL FACS buffer followed by centrifugation steps at 210 *g* for 5 minutes at 4°C. Finally, cells were resuspended in 200 µL FACS buffer and fluorescence values were measured with a FACSArray (BD Biosciences). The amount of cell surface bound anti-HER3 antibody was assessed by measuring the mean channel fluorescence.

Example 7: HER3 Domain and Mutant Binding

96-well Maxisorp plates (Nunc) were coated overnight at 4 °C with 200 ng of the appropriate recombinant human protein (HER3-Tag, D1-2- Tag, D2- Tag, D3-4- Tag, D4- Tag, HER3 K267A- Tag, HER3 L268A-Tag, HER3 K267A/ L268A and a tagged irrelevant control). All wells were then washed three times with PBS/ 0.1% Tween-20, blocked for one hour with PBS/ 1% BSA/ 0.1% Tween-20 and washed three times with PBS/ 0.1% Tween-20. Anti-HER3 antibodies were added to the relevant wells up to a final concentration of 10 µg/mL were added to the appropriate wells and incubated at room temperature for two hours. Plates were washed three times with PBS/ 0.1% Tween-20 prior to the addition of the appropriate peroxidase linked detection antibody diluted 1/10000 in PBS/ 1% BSA/ 0.1% Tween-20. The detection antibodies used were goat anti-mouse (Pierce, 31432), rabbit anti-goat (Pierce, 31402) and goat anti-human (Pierce, 31412). Plates were incubated at room temperature for one hour before washing three times with PBS/ 0.1% Tween-20. 100 µl TMB (3,3', 5,5' tetramethyl benzidine) substrate solution (BioFx) was added to all wells for 6 minutes before stopping the reaction with 50 µl 2.5% H_2SO_4. The extent of HER3 antibody binding to each recombinant protein was determined by measuring the OD_{450} using a SpectraMax plate reader (Molecular Devices). Where appropriate, dose response curves were analzyed using Graphpad Prism.

Example 8: HER3 Epitope Mapping Using Hydrogen/ Deuterium Exchange Mass Spectrometry

Materials

D_2O buffer was made by dissolving 25 mM TBS (pH 7.5)/ 500 mM NaCl in heavy water (Sigma). The reduction solution was 50mM formate buffer (pH 4) 500mM TCEP and the quenching solution 0.5% (v/v) trifluoroacetic acid (TFA) in water. Buffer A was 0.25% formic acid/ 10% methanol/ 10% ethylene glycol in water, and buffer B was 0.25% formic acid in acetonitrile. All chemicals were purchased from Sigma, and HPLC grade solvents were from Fisher Scientific.

Liquid Handling and Chromatography

Automated hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry (HDX MS) experiments were designed based upon methods and equipment described by Wales *et al.*, (2006) Anal. Chem. 78:1005-1014). In short, all liquid handling operations used a Pal HTS liquid-handler (LEAP Technologies) housed in a refrigerated enclosure maintained at 2ºC. A 6-port injection valve and a wash station were mounted on the liquid-handler rail and facilitated sample injection into the chromatographic system and syringe washing. The chromatographic system, consisted of an additional 10-port valve, a 2.1 mm x 30 mm Poroszyme pepsin column (Applied Biosystems), a reverse-phase 0.5 mm x 2 mm Cap Trap cartridge (Michrom Bioresources), and a self-packed electrospray emitter as analytical column (100 µm x ~60 mm, Kinetex 2.6 µm C18, Phenomenex). The 10-port valve head, the trap cartridge and the analytical column were housed in a separate enclosure constructed from aluminum and maintained at -5ºC by peltier stacks. Valves and columns were configured in such a way as to allow in-line protein digestion, peptide desalting, and reversed-phase chromatography prior to introduction of the sample into the electrospray ionization (ESI) source of the mass spectrometer (LTQ-Orbitrap, Thermo Scientific).

The fluid streams required for operation were provided by two separate HPLC pumps. The first HPLC (Surveyor MS pump, Thermo Scientific) delivered buffer A at a constant flow rate of 125 µL/min and was used to transfer sample through the immobilized pepsin cartridge onto the reversed-phase trap cartridge mounted across the 10-port valve. After the loading and desalting period, the 10-port valve was switched to elute the sample with the help of a gradient pump (AQUITY UPLC, Waters) from the reversed-phase trap cartridge, through the analytical column and into the ion source of the mass spectrometer. The immobilized enzyme

cartridge was isolated to waste during gradient elution. The gradient pump delivered linear gradient segments of 0 to 40% mobile phase B over 35 minutes at 5 µL/min and 40 to 95% mobile phase B at 5 µL/min over 10 minutes. The gradient flow from the pump was split at the 10-port valve using a passive splitter so that the actual flow through the trap cartridge and analytical column for gradient elution was ~1 µL/min. The entire chromatographic run was 70 minutes long including washing and equilibration steps.

Mass Spectrometry

For the purpose of identification of proteolytic fragments resulting from online digestion several data-dependent MS/MS experiments were performed. For these acquisitions, tandem MS spectra were acquired with the LTQ analyzer of the LTQ-Orbitrap hybrid mass spectrometer. Precursor mass selection was based on MS scans acquired by the Orbitrap analyzer. Single stage MS acquisitions performed for the purpose of deuteration level determination were acquired at a resolution of 60,000 by the Orbitrap (over m/z 400-2000) analyzer.

Preparation of Protein and Protein:Fab Complexes

HER3 protein was prepared by diluting 50 µg HER3-Tag with 25 mM TBS (pH 7.5)/ 500 mM NaCl to yield a final volume of 50 µL. Protein:Fab complexes were prepared by mixing 50 µg HER3-Tag in a 1:1 molar ratio with the Fab's studied. Protein:Fab mixtures were then diluted to a final volume of 50 µL with 25 mM TBS (pH 7.5)/ 500 mM NaCl.

Protein:Fab complexes were prepared and allowed to incubate for at least 2 hours at 4°C. Four 96-well plates containing sample, diluent, quench, and reduction solutions were loaded into the liquid-handler before the start of each experimental. For on-exchange experiments 50 µL of HER3 or HER3:Fab complex was diluted with 150 µL D_2O buffer. The mixture was reduced by adding 200 µL reduction buffer for 1 minute before quenching with 600 µL of quench buffer. The total volume after all liquid handling steps was ~1mL. Once mixed, the quenched solution was injected into the chromatographic system where it was automatically digested, separated and analyzed by LCMS. The average change in deuteration between sample and control was calculated as the difference between the deuterium uptake levels of the sample and control.

Data Processing

The Orbitrap RAW files were converted into mzXML files using an in-house program (RawXtract). Subsequently, tandem MS acquisitions were searched using SEQUEST (Yates Lab, Scripps Research Institute, La Jolla, CA) and search results were automatically filtered using DTASelect 2.0 (Yates Lab, Scripps Research Institute, La Jolla, CA). Using the peptide sequence identifications, an in-house written program was used to automatically extract single-ion chromatograms for each identified sequence and generate average spectra across the chromatographic peak. Average spectra were smoothed and centroided. The level of deuterium uptake was taken as the difference in mass between a deuterated sample and non-deuterated reference. Processed data was manually validated and adjusted to correct inaccuracies and errors from automated processing steps. Deuterium uptake levels were assigned to each residue of the protein sequence by delocalizing the deuterium content across each peptide (i.e., dividing the observed deuteration level by the number of amino acids in that peptide). If a residue was covered by more than one peptide, the normalized deuterium uptakes of all peptides covering that residue were averaged.

Example 9: X-ray crystallographic structure determination of the human HER3/ MOR09823 Fab and human HER3/MOR09825 Fab complexes

The present example presents the crystal structure of full length HER3 bound to the Fab fragment of MOR09823 and the Fab fragment of MOR09825, determined at 3.2Å and 3.4Å resolution, respectively. Tagged human HER3 was further purified on a HiLoad 26/60 Superdex 200 PrepGrade column (GE Healthcare) equilibrated in PBS (pH 7.3). *E. coli* expressed MOR09823 and MOR09825 Fabs were isolated by lysing cells with lysozyme and His_6-tagged Fab fragments were captured on a HisTrap_HP (GE Healthcare) column. MOR09823 Fab-fragments were further purified by gel filtration chromatography using a Superdex 75 16/60 column (GE Healthcare) equilibrated in 25 mM Tris (pH 7.5), 150 mM NaCl.

HER3 Fab complexes were prepared by mixing excess Fab with tagged HER3 in a molar ratios of 1.3-1.8:1 (concentration estimated by absorbance at 280 nm using calculated extinction coefficients of 0.9 and 1.4 $(mg/ml)^{-1}cm^{-1}$ for HER3 and Fab, respectively) and purifying the complexes on a Superdex 200 10/300 column (GE Healthcare) equilibrated in 25 mM Tris (pH 7.5), 150 mM NaCl. Peak fractions were analyzed by SDS-PAGE and LCMS. For each complex, fractions containing both HER3 and Fab in an approximate

equimolar ratio were pooled and concentrated. HER3/MOR09823 crystals were grown at 293K by sitting drop vapor diffusion from drops containing 150 nl HER3/ MOR09823 complex and 150 nl of reservoir solution (100 mM sodium citrate pH 5.6, 20% PEG 4000 and 20% isopropanol). Crystals were transferred to reservoir solution containing additional 8% glycerol and flash cooled in liquid nitrogen. HER3/MOR09825 crystals were grown at 293K by sitting drop vapor diffusion from drops containing 150 nl HER3/ MOR09825 complex and 150 nl of reservoir solution (100 mM bis-tris pH 6.5, 16% PEG 10,000). Crystals were transferred to 100 mM bis-tris pH 6.5, 18% PEG 10,000 and 22% glycerol and flash cooled in liquid nitrogen.

Data were collected at beamline 17-ID at the Advanced Photon Source (Argonne National Laboratory). HER3/MOR09823 Fab complex data were processed and scaled at 3.2Å using HKL2000 (HKL Research Inc) in space group I222 with cell dimensions a=124.16, b=139.44, c=180.25 Å, with good statistics. The HER3/ MOR09823 Fab structure was solved by molecular replacement using Phaser (McCoy *et al.*, (2007) J. Appl. Cryst. 40:658-674) with fragments of a Fab and the published HER3 ECD structure 1mb6 as search models. The final model, which contains 1 molecule of the HER3/MOR09823 Fab complex per asymmetric unit, was built in COOT (Emsley & Cowtan (2004) Acta Cryst. 60:2126-2132) and refined to R and R_{free} values of 19.0 and 24.5%, respectively, with an rmsd of 0.010 Å and 1.37° for bond lengths and bond angles, respectively, using BUSTER (Global Phasing, LTD). Residues of HER3 that contain atoms within 5Å of any atom in MOR09823 Fab as identified in PyMOL (Schrödinger, LLC) are listed in Tables 11 and 12. HER3/MOR09825 Fab complex data were processed and scaled at 3.4Å using autoPROC (Global Phasing, LTD) in space group I222 with cell dimensions a=124.23, b=140.94, c=180.25 Å, with good statistics. The HER3/ MOR09825 Fab structure was solved by molecular replacement using Phaser (McCoy *et al.*, (2007) J. Appl. Cryst. 40:658-674) with the HER3/MOR09823 Fab structure as a search model. The final model, which contains 1 molecule of the HER3/MOR09825 Fab complex per asymmetric unit, was built in COOT (Emsley & Cowtan (2004) Acta Cryst. 60:2126-2132) and refined to R and R_{free} values of 18.8 and 24.9%, respectively, with an rmsd of 0.009 Å and 1.21° for bond lengths and bond angles, respectively, using BUSTER (Global Phasing, LTD). Residues of HER3 that contain atoms within 5Å of any atom in MOR09825 Fab as identified in PyMOL (Schrödinger, LLC) are listed in Tables 13 and 14.

Example 10: Phospho-HER3 *in vitro* cell assays.

MCF-7 cells were routinely maintained in DMEM/F12, 15mM HEPES, L-glutamine, 10% FCS and SK-Br-3 in McCoy's 5a, 10% FCS, 1.5mM L-glutamine. Sub-confluent MCF7 or SK-Br-3 cells grown in complete media were harvested with accutase (PAA Laboratories) and resuspended in the appropriate growth media at a final concentration of 5x 10^5 cells/ mL. 100 µL of cell suspension was then added to each well of a 96-well flat bottomed plate (Nunc) to give a final density of 5x 10^4 cells/ well. MCF7 cells were allowed to attach for approximately 3 hours before the media was exchanged for starvation media containing 0.5% FBS. All plates were then incubated overnight at 37°C prior to treatment with the appropriate concentration of HER3 antibodies (diluted in the appropriate media) for 80 minutes at 37°C. MCF7 cells were treated with 50 ng/mL neuregulin 1-β1 EGF domain (R&D Systems) for the final 20 minutes to stimulate HER3 phosphorylation. All media was gently aspirated and the cells washed with ice-cold PBS containing 1mM $CaCl_2$ and 0.5 mM $MgCl_2$ (Gibco). The cells were lysed by adding 50 µL ice-cold lysis buffer (20 mM Tris (pH8.0)/ 137 mM NaCl/ 10% Glycerol/ 2mM EDTA/ 1% NP-40/ 1 mM sodium orthovanadate/, Aprotinin (10µg/mL)/ Leupeptin (10µg/mL)) and incubated on ice with shaking for 30 minutes. Lysates were then collected and spun at 1800 *g* for 15 minutes at 4°C to remove cell debris. 20 µL of lysate was added to a pre-prepared capture plate.

HER3 capture plates were generated using a carbon plate (Mesoscale Discovery) coated overnight at 4°C with 20 µL of 4 µg/mL MAB3481 capture antibody (R&D Systems) diluted in PBS and subsequently blocked with 3% bovine serum albumin in 1x Tris buffer (Mesoscale Discovery)/ 0.1% Tween-20. HER3 was captured from the lysate by incubating the plate at room temperature for one hour with shaking before the lysate was aspirated and the wells washed with 1x Tris buffer (Mesoscale Discovery)/ 0.1% Tween-20. Phosphorylated HER3 was detected using 0.75 µg/mL biotinylated anti-phosphotyrosine antibody (R&D Systems) prepared in 1% BSA/ 1x Tris/ 0.1% Tween-20 by incubating with shaking at room temperature for 1 hour. The wells were washed four times with 1x Tris/ 0.1% Tween-20 and biotinylated proteins were detected by incubating with S-Tag labelled Streptavidin (Mesoscale Discovery) diluted in 1% BSA/ 1x Tris/ 0.1% Tween-20 for one hour at room temperature. Each well was aspirated and washed four times with 1x Tris/ 0.1% Tween-20 before adding 20 µL of Read buffer T with surfactant (Mesoscale Discovery) and the signal quantified using a Mesoscale Sector Imager. Antibodies MOR06391 or MOR03207 were included in signalling experiments as isotype controls.

Example 11: Phospho-Akt (S473) *in vitro* cell assays.

Sub-confluent SK-Br-3 and BT-474 cells grown in complete media were harvested with accutase (PAA Laboratories) and resuspended in the appropriate growth media at a final concentration of 5x 10^5 cells/ mL. 100µL of cell suspension was then added to each well of a 96-well flat bottomed plate (Nunc) to yield a final density of 5x 10^4 cells/ well. All plates were then incubated overnight at 37°C prior to treatment with the appropriate concentration of HER3 antibodies (diluted in the appropriate media) for 80 minutes at 37°C. All media was gently aspirated and the cells washed with ice-cold PBS containing 1mM $CaCl_2$ and 0.5 mM $MgCl_2$ (Gibco). The cells were lysed by adding 50 µL ice-cold lysis buffer (20 mM Tris (pH8.0)/ 137 mM NaCl/ 10% Glycerol/ 2mM EDTA/ 1% NP-40/ 1 mM sodium orthovanadate/ Aprotinin (10µg/mL)/ Leupeptin (10µg/mL)) and incubated on ice with shaking for 30 minutes. Lysates were then collected and spun at 1800 *g* for 15 minutes at 4°C to remove cell debris. 20 µL of lysate was added to a multi-spot 384-well Phospho-Akt carbon plate (Mesoscale Discovery) that had previously been blocked with 3% BSA/ 1x Tris/ 0.1% Tween-20. The plate was incubated at room temperature for two hours with shaking before the lysate was aspirated and the wells washed four times with 1x Tris buffer (Mesoscale Discovery)/ 0.1% Tween-20. Phosphorylated Akt was detected using 20 µL of SULFO-TAG anti-phospho-Akt (S473) antibody (Mesoscale Discovery) diluted 50-fold in 1% BSA/ 1x Tris/ 0.1% Tween-20 by incubating with shaking at room temperature for 2 hours. The wells were washed four times with 1x Tris/ 0.1% Tween-20 before adding 20 µL of Read buffer T with surfactant (Mesoscale Discovery) and the signal quantified using a Mesoscale Sector Imager. Antibodies MOR06391 or MOR03207 were included in signalling experiments as isotype controls.

Example 12: Cell-line proliferation assays.

SK-Br-3 cells were routinely cultured in McCoy's 5A medium modified, supplemented with 10% fetal bovine serum and BT-474 cells were cultured in DMEM supplemented with 10% FBS. Sub-confluent cells were trypsinized, washed with PBS, diluted to 5x 10^4 cells/ mL with growth media and plated in 96-well clear bottom black plates (Costar 3904) at a density of 5000 cells/ well. The cells were incubated overnight at 37°C before adding the appropriate concentration of HER3 antibody (typical final concentrations of 10 or 1 µg/mL). The plates were returned to the incubator for 6 days before assessing cell viability using CellTiter-Glo (Promega). 100 µL of CellTiter-Glo solution was added to each well and incubated at room temperature with gentle shaking for 10 minutes. The amount of luminescence was determined

using a SpectraMax plate reader (Molecular Devices). The extent of growth inhibition obtained with each antibody was calculated by comparing the luminscence values obtained with each HER3 antibody to a standard isotype control antibody (MOR06391).

For proliferation assays MCF-7 cells were routinely cultured in DMEM/ F12 (1:1) containing 4 mM L-Glutamine/ 15mM HEPES/ 10% FBS. Sub-confluent cells were trypsinized, washed with PBS and diluted to 1 x10^5 cells/ mL with DMEM/ F12 (1:1) containing 4 mM L-Glutamine/ 15mM HEPES/ 10 µg/mL Human Transferrin/ 0.2% BSA. Cells were plated in 96-well clear bottom black plates (Costar) at a density of 5000 cells/ well. The appropriate concentration of HER3 antibody (typical final concentrations of 10 or 1 µg/mL) was then added. 10 ng/mL of NRG1-β1 EGF domain (R&D Systems) was also added to the appropriate wells to stimulate cell growth. The plates were returned to the incubator for 6 days before assessing cell viability using CellTiter-Glo (Promega). The extent of growth inhibition obtained with each antibody was calculated by subtracting the background (no neuregulin) luminscence values and comparing the resulting values obtained with each anti-HER3 antibody to a standard isotype control antibody (MOR06391).

Example 13: Ligand blocking cell assays

MCF-7 cells cultured in MEM supplemented with 10% FBS and 1 µg/mL insulin (Sigma) were rinsed and collected in a small volume of FACSmax cell dissociation buffer (Genlantis) prior to the addition of 5 mL of FACS buffer (PBS/ 1% FBS/ 0.1% sodium azide). The cell density was counted and adjusted to a final concentration of 1 x10^6 cells/ mL. 100 µl of cell suspension was added to each well of a 96-well plate and the cells pelleted via centrifugation (220*g*, 3 minutes, 4°C). Cell pellets were resuspended in 100 µL of the appropriate test antibodies diluted in FACS buffer (typical final antibody concentrations ranged from 100 to 0.1 nM) and the plate incubated on ice for 45 minutes. The ligand blocking antibody MAB3481 (R&D Systems) was included as a positive control. Cells were washed twice with staining buffer prior to adding 10 nM NRG1-β1 EGF domain (R&D Systems) diluted in FACS buffer and incubating on ice for 45 minutes. Cells were washed twice with staining buffer and bound neuregulin detected by incubating the cells with 10 nM anti-human NRG1-β1 EGF domain antibody (R&D Systems) on ice for 45 minutes. Cells were washed twice with staining buffer and incubated on ice for 45 minutes with PE-linked anti-goat antibody (Jackson ImmunoResearch) diluted 1/500 with FACS buffer. Cells were then pelleted via centrifugation and the pellet resuspended in 200 µL FACS buffer. To quantify each sample

10,000 live cells were counted on a LSR II Flow Cytometer (BD Biosciences) and the amount of cell surface bound neuregulin was assessed by measuring the mean channel fluorescence.

Example 14: Ligand blocking biochemical assay

The present method includes utility of a Surface plasmon resonance (SPR)-based biosensor (Biacore™, GE Healthcare, Uppsala, Sweden) to examine the ability of HER3/ antibody complexes to bind neuregulin.

Biacore™ utilizes the phenomenon of surface plasmon resonance (SPR) to detect and measure binding interactions. In a typical Biacore experiment, one of the interacting molecules (neuregulin) is immobilized on a matrix while the interacting partner (HER3) is flowed over the surface. A binding interaction results in an increase in mass on the sensor surface and a corresponding direct change in the refractive index of the medium in the vicinity of the sensor surface. Changes in refractive index or signal are recorded in resonance units (R.U.) Signal changes due to association and dissociation of complexes are monitored in a non-invasive manner, continuously and in real-time, the results of which are reported in the form of a sensorgram.

Biacore™ T100 (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) was used to conduct all experiments reported herein. Sensor surface preparation and interaction analyses were performed at 25^0C. Buffer and Biacore reagents were purchased from GE Healthcare. Running buffer containing 10mM Hepes, pH7.4/ 150mM NaCl, 0.05% P20, 0.5% BSA was utilized throughout the assay.

NRG-1β1 extracellular domain (R&D Systems) was incubated on ice for 45 minutes with EZ-link Sulfo-NHS-LC-LC-Biotin (Pierce) at a molar ratio of 5:1. The reaction was quenched via the addition excess ethanolamine and uncoupled biotin removed from the biotinylated-NRG using desalt spin columns (Zeba). Biotinylated-NRG was captured onto a sensor chip CAP pre-immobilized with approximately 3000 R.U. of ssDNA-streptavidin (Biotin CAPture kit) to yield neuregulin surface densities in the range 400 – 600 R.U. A reference flowcell was generated by omitting biotinylated-NRG from the injection steps such that only ssDNA-streptavidin was present on the flowcell surface.

HER3/ antibody complexes were generated by incubating 10nM human HER3-Fc with increasing concentrations (0 – 50nM) of the appropriate test antibody for 15 minutes at room temperature prior to incubating in the Biacore™ at 10°C. Interaction analyses were performed

by injecting HER3/ antibody complexes over reference and neuregulin surfaces in series for 180 seconds at a flow-rate of 60μL/min. Complex dissociation was monitored for 180 seconds at a flow rate of 60μL/min. Surface regeneration was performed at the end of each analysis cycle using a 120 second injection of 8M guanidine: 1M NaOH (3:1) followed by a 120 second injection of 30% acetonitrile/ 0.25M NaOH at a flow rate of 30μL/min.

Example 15: *In vivo* PD studies

BxPC3 and BT-474cells were cultured and implanted in female athymic nu/nu Balb/C mice (Harlan Laboratories) as described in Examples 16 and 17.

Once tumors had reached an appropriate size, animals were examined for tumor quality. Animals with ulcerated tumors or animal with fluid-filled tumors were excluded from the study. The remaining animals were dosed intravenously with antibody via lateral tail vein injection. At the given time points, animals were euthanized via CO_2 asphyxiation and whole blood was collected via cardiac puncture and placed into a 1.5 mL Eppendorf collection tube. Tumor tissue was immediately dissected, placed into a screw-top polypropylene sample tube and snap frozen in liquid nitrogen. Tissue was stored at -80°C until lysates were prepared.

Example 16: *In vivo* BT-474 efficacy studies

BT-474 cells were cultured in DMEM containing 10% heat-inactivated fetal bovine serum without antibiotics until the time of implantation.

One day before cell inoculation, female athymic nu/nu Balb/C mice (Harlan Laboratories) were implanted subcutaneously with a sustained release 17β-estradiol pellet (Innovative Research of America) to maintain serum estrogen levels. One day after 17β-estradiol pellet implantation, 5 x10^6 cells were injected orthotopically into the 4th mammary fatpad in a suspension containing 50% phenol red-free matrigel (BD Biosciences) in Hank's balanced salt solution. The total injection volume containing cells in suspension was 200 μL. 20 days following cell implantation animals with a tumor volume of approximately 200 mm^3 were enrolled in the efficacy study. In general, a total of 10 animals per group were enrolled in efficacy studies.

For single-agent studies, animals were dosed intravenously via lateral tail vein injection with either MOR10701 or MOR10703. An initial loading dose of 40 mg/kg was given for the first dose. After the initial dose, animals were on a 20 mg/kg, every other day schedule for the

duration of the study. For combination studies, animals were dosed with either MOR10701 or MOR10703 (20mg/kg, iv, q2d) and a sub-optimal dose of trastuzumab (1mg/kg, iv, 2qw).

For the duration of the studies, tumor volume was measured by calipering twice per week. Percent treatment/ control (T/C) values were calculated using the following formula:

% T/C = 100 × ΔT/ΔC if ΔT >0

where:

T = mean tumor volume of the drug-treated group on the final day of the study;

ΔT = mean tumor volume of the drug-treated group on the final day of the study – mean tumor volume of the drug-treated group on initial day of dosing;

C = mean tumor volume of the control group on the final day of the study; and

ΔC = mean tumor volume of the control group on the final day of the study – mean tumor volume of the control group on initial day of dosing.

Body weight was measured twice per week and dose was body weight adjusted. The % change in body weight was calculated as $(BW_{current} - BW_{initial})/(BW_{initial})$ x 100. Data is presented as percent body weight change from the day of treatment initiation.

All data were expressed as mean ± standard error of the mean (SEM). Delta tumor volume and body weight were used for statistical analysis. Between groups comparisons were carried out using a one-way ANOVA followed by a post hoc Tukey. For all statistical evaluations the level of significance was set at $p < 0.05$. Significance compared to the vehicle control group is reported.

Example 17: *In vivo* BxPC3 efficacy studies

BxPC3 cells were cultured in RPMI-1640 medium containing 10% heat-inactivated fetal bovine serum without antibiotics until the time of implantation.

Female athymic nu/nu Balb/C mice (Harlan Laboratories) were implanted subcutaneously with 10 x10^6 cells in a mixture of 50% phosphate buffered saline with 50% matrigel. The total injection volume containing cells in suspension was 200 µL. Once tumors had reached approximately 200mm^3 in size, animals were enrolled in the efficacy study. In general, a total

of 10 animals per group were enrolled in studies. Animals were excluded from enrollment if they exhibited unusual tumor growth characteristics prior to enrollment.

Animals were dosed intravenously via lateral tail vein injection. An initial loading dose of 40 mg/kg was given for the first dose. After the initial dose, animals were on a 20 mg/kg, every other day schedule for the duration of the study (25 days under treatment). Tumor volume and T/C values were calculated as previously detailed.

Example 18: Phospho-Akt (S473) *in vivo* PD assays.

Approximately 50 mm^3 frozen tumor (e.g. BT-474 or BXPC-3) tissue was thawed on ice and 100- 300 µL of T-PER buffer (Pierce) containing phosphatase (Roche) and protease inhibitors (Roche) was added to each sample. The volume of lysis buffer added was dependent upon the size of the tumor sample. The tissue was broken down using a 1.5 mL pestle (Fisher Scientific) and the resultant suspensions were incubated on ice for 15 minutes before being frozen overnight at -80 °C. Samples were thawed and spun for 15 minutes at 13000 *g*, 4 °C prior to quantifying the supernatant protein concentration by BCA assay (Thermo Scientific). Tissue supernatants were diluted with lysis buffer (Mesoscale Discovery) and 25 µg added to a multi-spot 96-well Phospho-Akt carbon plate (Mesoscale Discovery) that had previously been blocked with Blocking Solution-A (Mesoscale Discovery). The plate was incubated at room temperature for one hour with shaking before the lysate was aspirated and the wells washed four times with Tris Wash buffer (Mesoscale Discovery). Phosphorylated Akt was detected using 25 µL of SULFO-TAG anti-phospho-Akt (S473) antibody (Mesoscale Discovery) diluted in antibody dilution buffer by incubating with shaking at room temperature for one hour. The wells were washed four times with Tris Wash buffer before adding 150 µL of Read buffer T (with surfactant) (Mesoscale Discovery) and the signal quantified using a Mesoscale Sector Imager.

Example 19: Phospho HER3 (Y1197) *in vivo* PD assays

Approximately 50 mm^3 frozen tumor (e.g. BXPC-3) tissue was thawed on ice and 100- 300 µL of T-PER buffer (Pierce) containing phosphatase (Roche) and protease inhibitors (Roche) was added to each sample. The tissue was broken down using a 1.5 mL pestle (Fisher Scientific) and the resultant suspensions were incubated on ice for 15 minutes before being frozen overnight at -80 °C. Samples were thawed and spun for 15 minutes at 13000 *g*, 4 °C prior to quantifying the supernatant protein concentration by BCA assay (Thermo Scientific). Tissue supernatants were diluted with lysis buffer and 150 µg added to a multi-spot 96-well

carbon plate (Mesoscale Discovery) that had previously been coated overnight with 4 µg/mL MAB3481 (R&D Systems) and blocked with 3% milk. The plate was incubated at room temperature for two hours with shaking before the lysate was aspirated and the wells washed four times with Tris Wash buffer (Mesoscale Discovery). Phosphorylated HER3 was bound using anti-HER3 pY1197 diluted 1/8000 with blocking buffer. Following incubation at room temperature for one hour the wells were washed with Tris Wash buffer and the anti-pY1197 antibody detected using S-Tag labelled anti-rabbit antibody (Mesoscale Discovery) diluted 1/1000 in blocking buffer by incubating with shaking at room temperature for one hour. The wells were washed four times with Tris Wash buffer before adding 150 µl of 1/4 diluted Read buffer T (with surfactant) (Mesoscale Discovery) and the signal quantified using a Mesoscale Sector Imager.

Example 20: *In vitro* drug combination studies

To assess the ability of HER3-targeted antibodies to combine with targeted therapies MOR09825 or MOR10703 were combined with trastuzumab, lapatinib, BEZ235, BKM120, BYL719, RAD001, erlotinib and cetuximab in cell viability assays. Approximately 1000-1500 SK-Br-3 (McCoy's), MDA-MB-453 (RPMI), FaDu (EMEM) or L3.3 (RPMI) cells were seeded into 384-well plates in the appropriate culture media supplemented with 2% FBS and allowed to adhere overnight at 37°C. The appropriate drug combinations (typical final drug concentrations for lapatinib, BKM120, and BYL719 ranged from 3µM to 13 nM; for RAD001 ranged from 27nM to 0.0041nM; for erlotinib ranged from 1 µM to 0.0025nM; for MOR1073 ranged from 100nm to 0.01nm; for cetuximab ranged from 100nM to 0.0015nM; and for trastuzumab ranged from 300nM to 0.046nM)) were subsequently added to the wells such that each plate contained a dose response curve of each drug in a two-dimensional matrix. The plates were returned to the incubator for 3- 6 days before assessing cell viability using CellTiter-Glo (Promega). CellTiter-Glo solution was added to each well and incubated at room temperature with gentle shaking for 10 minutes. The amount of luminescence was determined using a SpectraMax plate reader (Molecular Devices). The extent of growth inhibition obtained with each combination was calculated and combination activity highlighted using the Loewe additivity model.

Example 21: In vivo drug combination studies in L3.3 Cells.

Pancreatic L3.3 cells were cultured in DMEM medium containing 10% heat-inactivated fetal bovine serum until the time of implantation. Female Foxn1 nude mice (Harlan Laboratories) were implanted subcutaneously with 3 $x10^6$ cells in FBS free DMEM. The total injection volume containing cells in suspension was 100 µL. 12 days following cell implantation, animals were enrolled in the efficacy study with a mean tumor volume of approximately $100mm^3$ for all groups. In general, a total of 8 animals per group were enrolled in studies. Animals were excluded from enrollment if they exhibited unusual tumor growth characteristics prior to enrollment.

Animals were dosed intravenously with MOR10703 via lateral tail vein injection on a 20 mg/kg, every other day schedule for the duration of the study (14 days under treatment). Erlotinib was dosed at 50mg/kg (PO) on a daily schedule either as a single-agent or in combination with MOR10703. Tumor volume and T/C values were calculated as previously detailed.

Results and Discussion

Collectively, these results show that a class of antibodies bind to amino acid residues within domain 2 and domain 4 of a conformational epitope of HER3 and stabilizes HER3 in an inactive or closed conformation. Binding of these antibodies inhibits both ligand-dependent and ligand-independent signaling. These antibodies are also able to bind concurrently with a HER3 ligand.

(i) Affinity Determination

Antibody affinity was determined by solution equilibrium titration (SET) as described above. The results are summarized in Table 9 and example titration curves for MOR10701 are contained in Figure 1. The data indicate that a number of antibodies were identified that tightly bound human, cyno, rat and murine HER3.

Table 9: K_D values of anti-HER3 IgGs as determined by solution equilibrium titration (SET). Hu (human), Cy (cynomolgus), Mu (murine) and ra (rat)

MOR#	SET K_D (pM)			
	hu HER3-Tag	cy HER3- Tag	mu HER3- Tag	ra HER3- Tag
09823	9	4	2	11
09824	3	3	2	7
09825	25	56	24	96
09974	350	200	120	n.d.
10701	4	4	6	10
10702	3	3	5	6
10703	26	23	20	40
12609	10	n.d	n.d	n.d
12610	37	n.d	n.d	n.d
10703 N52S	57	n.d	n.d	n.d
10703 N52G	60	n.d	n.d	n.d
10703_A50V_N52S	16	n.d	n.d	n.d
10703_A50V_N52G	22	n.d	n.d	n.d
10701 R55G	18	n.d	n.d	n.d
10701 R55K	11	n.d	n.d	n.d

(ii) SK-Br-3 Cell EC_{50} Determination

The ability of the identified antibodies to bind HER3 expressing cells was determined by calculating EC_{50} values for their binding to the *HER2* amplified cell line SK-Br-3 (see Figure 2 and Table 10).

Table 10: FACS EC_{50} values of anti-HER3 IgG on SK-Br-3 cells. n.d. (not determined)

MOR#	SK-Br-3 FACS EC_{50} (pM)
09823	630
09824	324
09825	839
09974	n.d.
10701	n.d.
10702	n.d.
10703	2454

(iii) HER3 Domain Binding

A subset of anti-HER3 antibodies were characterized for their ability to bind the various extracellular domains of human HER3 in an ELISA assay. To achieve this, the extracellular domain of HER3 was divided into its four constitutive domains and various combinations of these domains were cloned, expressed and purified as independent proteins as described above. Using this strategy the following domains were successfully generated as soluble proteins: domains 1 and 2 (D1-2), domain 2 (D2), domains 3 and 4 (D3-4) and domain 4 (D4). A number of internally generated mouse anti-human HER3 antibodies (8D7, 1F5 and 8P2) were also tested as positive controls to demonstrate the integrity of each isolated domain.

As shown in Figure 3 MOR09823 and MOR09825 were both observed to successfully bind the HER3 extracellular domain, but little binding to the isolated domains was observed in this assay with these antibodies. There are several possible explanations for this binding pattern:

a) MOR09823 and MOR09825 may bind a linear epitope that spans a domain boundary thus part of the binding epitope would be lost when the domains were expressed as isolated proteins.

b) MOR09823 and MOR09825 may bind a non-linear epitope that bridges multiple domains. Consequently, separation of HER3 into its component units may destroy the binding site.

c) The shape/conformation of HER3 may be a component of the binding of MOR09823 and MOR09825 to HER3 such that only the full-length extracellular domain of HER3 is capable of adopting this shape/ conformation whilst the isolated domains cannot fully assume this conformation.

(vi) HER3 Epitope Mapping Using Hydrogen/ Deuterium Exchange Mass Spectrometry

The HER3 epitope was further explored by HDX-MS analysis of HER3 ECD in the presence and absence of Fab versions of MOR09823, MOR09824, MOR09825 and MOR09974. Figure 4A shows that in the absence of bound Fab, approximately 69% of the HER3 ECD sequence was covered by at least one peptide. Gaps in coverage may be due to glycosylation of residues within these regions or insufficient reduction of disulphide bonds in cysteine rich regions, which is particularly apparent in domain 2. Interestingly, although each Fab yielded individual protection patterns, one region of strong protection was consistently observed with MOR09823, MOR09824, MOR09825 and MOR09974 (see Figure 4B) indicating that these highly related family of antibodies bind HER3 in an identical manner. The strongest

protection was observed for domain 2 residues 269-286 (TFQLEPNPHTKYQYGGVC) (SEQ ID NO: 146) indicating that residues in this vicinity may be important for mAb binding. Mapping of the Fab protected residues onto the published HER3 crystal structure (Cho & Leahy, (2002) Science 297:1330-1333) highlights that residues 269-286 are within and proximal to a functionally important β-hairpin loop within domain 2 (see Figure 4C).

(vii) HER3/ MOR09823 crystal structure

The 3.2Å resolution x-ray crystal structure of MOR09823 Fab fragment bound to the HER3 extracellular domain was solved to further define the HER3 epitope that is recognized by this family of related antibodies (see Figure 5A). In addition, the 3.4Å structure of MOR09825 Fab fragment bound to human HER3 was resolved. In both the MOR09823/ HER3 and MOR09825/ HER3 crystal structures, HER3 is in the tethered (inactive) conformation (see Figure 5A, B, C and D). This conformation is characterized by a significant interaction interface between domains 2 and 4 mediated by a β-hairpin dimerization loop in domain 2. The observed conformation of HER3 is similar to that previously described by Cho *et a*l. (Cho & Leahy, (2002), Science 297:1330-1333) who published the crystal structure of the HER3 extra-cellular domain in the absence of neuregulin. Since neuregulin can activate HER3, the tethered conformation of HER3 is presumed to be inactive. Similar tethered conformations have also been observed when the related EGFR family members HER4 (Bouyain *et al.*, (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102:15024-15029) and HER1 (Ferguson *et al.*, (2003) Molec. Cell 11:507-517) have been crystallized.

The spatial relationships between domains 1 to 4 of HER3 in the inactive (tethered) state are significantly different from that of the extended (active) state. This finding is based upon the crystal structures of the related EGFR family members HER2 and ligand-bound HER1 (Cho *et al.*, (2003) Nature 421:756-760; Ogiso *et al.*, (2002) Cell 110:775-787; Garrett *et al.*, (2002) Cell 110:763-773) both of which are in an extended (active) state. In the extended state, the domain 2 β-hairpin dimerization loop is released from its inhibitory interaction with 4 and is thus free to interact with its dimerization partner proteins. Thus, the domain 2 β-hairpin dimerization loop is functionally important both in maintaining the tethered (inactive) state and in mediating dimerization of EGF receptors in the extended state, leading to activation of the intracellular kinase domain. The MOR09823/ HER3 and MOR09825/ HER3 crystal structures (see Figure 5) therefore suggest that both MOR09823 and MOR09825 function by stabilizing the inactive conformation of HER3.

The crystal structure also revealed that the HER3 epitope recognized by both MOR09823 and MOR09825 is a non-linear epitope that includes residues from both domains 2 and 4 (see Figure 5C and D, Tables 11, 12, 13 and 14). The HER3 epitope recognized by this family of highly related antibodies can therefore be defined as:

Domain 2: residues 265-277, 315

Domain 4 residues: 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615

Binding of both domains 2 and 4 by MOR09823 or MOR09825 would consequently stabilize the tethered conformation of HER3 thus antagonizing its ability to signal.

The MOR09823/ MOR09825 binding mode observed in the crystal structure is consistent with our other epitope mapping studies. Specifically, the ELISA domain binding experiments demonstrate that the affinity of MOR09823 and MOR09825 are significantly greater for the intact HER3 extracellular protein than for any isolated domains (e.g. D1, D1-D2, D3, or D3-D4 fragments) (see Figure 3). There is also agreement with the HER3 HDX-MS data (see Figure 4B), which indentifies domain 2 β-hairpin as part of the antibody recognition epitope. Finally, both crystal structures indicate that the ligand-binding surface of HER3, which has been mapped by analogy to HER1 to domains 1 and 3 (Ogiso *et al.*, (2002) Cell, 110:775-787; Garrett *et al.*, (2002) Cell, 110:763-773) is not occluded by either MOR09823 or MOR09825 binding (see Figure 5B). This is consistent with our findings that neither MOR09823 nor MOR09825 block neuregulin binding to MCF7 cells (see Figure 9) and that HER3/MOR09823 complexes can bind to immobilized neuregulin in biacore studies (see Figure 10).

Table 11: Interactions between MOR09823 Fab heavy chain and human HER3. Fab VH residues are numbered based upon their linear amino acid sequence (SEQ ID NO: 15). HER3 residues are numbered based upon NP_001973. HER3 residues shown have at least one atom within 5Å of an atom in the MOR09823 Fab.

MOR09823 Fab			**Human HER3**		
Residue	**Number**	**Chain**	**Residue**	**Number**	**Domain**
Ser	30	VH	Pro	276	2
Ser	31	VH	Pro	274	2
			Asn	275	2
			Pro	276	2
Tyr	32	VH	Pro	276	2

			His	277	2
Ala	33	VH	Asn	266	2
			Leu	268	2
Ser	35	VH	Leu	268	2
Val	50	VH	Leu	268	2
			Thr	269	2
Gly	52	VH	Glu	273	2
			Thr	269	2
Ala	53	VH	Glu	273	2
			Pro	274	2
Val	54	VH	Glu	273	2
Tyr	58	VH	Pro	583	4
			Asp	571	4
			His	584	4
			Thr	269	2
			Gln	271	2
Asn	73	VH	Asn	315	2
Ser	74	VH	Asn	315	2
Trp	98	VH	Leu	268	2
			Lys	267	2
			Asn	266	2
Asp	100	VH	Ala	596	4
			Lys	597	4
			Pro	276	2
			His	277	2
Glu	101	VH	Lys	267	2
			Lys	597	4
Phe	103	VH	Leu	268	2

Table 12: Interactions between MOR09823 Fab light chain and human HER3. Fab VL residues are numbered based upon their linear amino acid sequence (SEQ ID NO: 14). HER3 residues are numbered based upon NP_001973. HER3 residues shown have at least one atom within 5Å of an atom in the MOR09823 Fab.

MOR09823 Fab			Human HER3		
Residue	**Number**	**Chain**	**Residue**	**Number**	**Domain**
Gln	27	VL	Arg	611	4
			Glu	609	4
Gly	28	VL	Arg	611	4
			Pro	612	4
Ile	29	VL	Pro	612	4
Ser	30	VL	Pro	612	4
			Cys	613	4
			His	614	4
			Glu	615	4
Asn	31	VL	Glu	615	4
			Cys	613	4
Trp	32	VL	Lys	267	2
			Tyr	265	2
			Pro	612	4
			Cys	613	4
			Ile	600	4
			Lys	602	4
Tyr	49	VL	Lys	597	4
Gly	66	VL	Glu	615	4
Ser	67	VL	His	614	4
			Glu	615	4
Gln	89	VL	Leu	268	2
Tyr	91	VL	Lys	267	2
			Leu	268	2
			Phe	270	2
Ser	92	VL	Phe	270	2
			Lys	602	4
			Pro	612	4
Ser	93	VL	Phe	270	2
			Glu	609	4
Phe	94	VL	Phe	270	2
			Leu	268	2
			Gly	582	4
			Pro	583	4

Thr	96	VL	Leu	268	2

Table 13: Interactions between MOR09825 Fab heavy chain and human HER3. Fab VH residues are numbered based upon their linear amino acid sequence (SEQ ID NO: 51). HER3 residues are numbered based upon NP_001973. HER3 residues shown have at least one atom within 5Å of an atom in the MOR09825 Fab.

MOR09825 Fab			**Human HER3**		
Residue	**Number**	**Chain**	**Residue**	**Number**	**Domain**
Ser	30	VH	Asn	315	2
Ser	31	VH	Pro	274	2
			Pro	276	2
Tyr	32	VH	Pro	276	2
			His	277	2
Ala	33	VH	Asn	266	2
			Thr	269	2
Ser	35	VH	Leu	268	2
Trp	47	VH	Leu	268	2
Ala	50	VH	Leu	268	2
Asn	52	VH	Glu	273	2
			Gln	271	2
			Thr	269	2
Ser	53	VH	Glu	273	2
			Pro	274	2
Gln	54	VH	Glu	273	2
			Pro	274	2
Ser	57	VH	Gln	271	2
Tyr	59	VH	Pro	583	4
			Asp	571	4
			His	584	4
			Thr	269	2
			Gln	271	2
Asn	74	VH	Asn	315	2
Trp	99	VH	Leu	268	2
			Lys	267	2
			Asn	266	2

Asp	101	VH	Ala	596	4
			Lys	597	4
			Pro	276	2
			His	277	2
Glu	102	VH	Lys	267	2
			Lys	597	4
Phe	104	VH	Leu	268	2

Table 14: Interactions between MOR09825 Fab light chain and human HER3. Fab VL residues are numbered based upon their linear amino acid sequence (SEQ ID NO: 50). HER3 residues are numbered based upon NP_001973. HER3 residues shown have at least one atom within 5Å of an atom in the MOR09825 Fab.

MOR09825 Fab			**Human HER3**		
Residue	**Number**	**Chain**	**Residue**	**Number**	**Domain**
Gln	27	VL	Arg	611	4
Gly	28	VL	Arg	611	4
			Pro	612	4
Ile	29	VL	Pro	612	4
Ser	30	VL	Pro	612	4
			Cys	613	4
			His	614	4
			Glu	615	4
Asn	31	VL	Glu	615	4
			His	614	4
			Cys	613	4
Trp	32	VL	Lys	267	2
			Tyr	265	2
			Pro	612	4
			Cys	613	4
			Ile	600	4
			Lys	602	4
Tyr	49	VL	Lys	597	4
Gly	66	VL	Glu	615	4
Ser	67	VL	His	614	4
			Glu	615	4

Gln	89	VL	Leu	268	2
Tyr	91	VL	Lys	267	2
			Leu	268	2
			Phe	270	2
Ser	92	VL	Phe	270	2
			Lys	602	4
			Pro	612	4
			Arg	611	4
Ser	93	VL	Phe	270	2
			Glu	609	4
Phe	94	VL	Phe	270	2
			Gly	582	4
			Pro	583	4
Thr	96	VL	Leu	268	2

Visual inspection of the MOR09823/ MOR09825 crystal structures highlighted that HER3 residues Lys267 and Leu268 formed multiple interactions with various antibody CDR's suggesting that they may be important for antibody binding. Consequently, Lys267 and/ or Leu268 were mutated to alanine, expressed and the resultant recombinant proteins purified in order to assess their impact upon antibody binding. ELISA binding assays indicated that mutation of either Lys267 or Leu268 abolished MOR10703 binding to HER3 (Figure 5F) suggesting that both residues are an integral part of the HER3 epitope and thus supporting the proposed interactions between MOR09823/ MOR09825 and HER3.

(viii) Inhibition of Cell Signaling

To ascertain the effect of anti-HER3 antibodies upon ligand dependent HER3 activity MCF7 cells were incubated with IgG prior to stimulation with neuregulin. Example inhibition curves are illustrated in Figure 6A and summarized in Table 15. The effect of anti-HER3 antibodies upon HER2- mediated HER3 activation was also studied using the *HER*2 amplified cell line SK-Br-3 (Figure 6B and Table 15).

Table 15: pHER3 IC_{50} and extent of inhibition values of anti-HER3 IgG in MCF7, and SK-Br-3 cells.

MOR#	MCF7 pHER3		SK-Br-3 pHER3	
	IC_{50} (pM)	% inhibition	IC_{50} (pM)	% inhibition
09823	181	89	56	59
09824	103	91	110	64
09825	399	80	169	66
09974	3066	69	1928	67
10701	n.d.	n.d.	370	74
10702	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
10703	333	80	167	69
12609	5	86	241	71
12610	126	84	192	75

To determine whether inhibition of HER3 activity impacted downstream cell signaling Akt, phosphorylation was also measured in *HER2* amplified cells following treatment with anti-HER3 antibodies (see Figure 7 and Table 16).

Table 16: pAkt (S^{473}) IC_{50} and extent of inhibition values of anti-HER3 IgG in SK-Br-3 BT-474 and MCF7 cells.

MOR#	SK-Br-3 pAkt		BT-474 pAkt	MCF7 pAkt	
	IC_{50} (pM)	% inhibition	% inhibition	IC_{50} (pM)	% inhibition
09823	55	92	57	n.d.	n.d.
09824	62	93	46	n.d.	n.d.
09825	156	91	69	294	79
09974	814	85	n.d.	n.d.	n.d.
10701	n.d.	n.d.	59	n.d.	n.d.
10702	n.d.	n.d.	55	n.d.	n.d.
10703	70	89	62	449	79

In summary MOR09823, MOR09824, MOR09825, MOR09974, MOR10701, MOR10702 MOR10703, MOR12609 and MOR12610 are each capable of inhibiting cellular HER3 activity in both a ligand-dependent and ligand-independent manner.

(ix) Inhibition of Proliferation

Since MOR09823, MOR09824, MOR09825, MOR09974, MOR10701, MOR10702 and MOR10703 all inhibited HER3 activity and downstream signaling they were tested for their ability to block ligand dependent and independent *in vitro* cell growth (Example data is shown in Figure 8 and summarized in Table 17). The anti-HER3 antibodies tested were all effective inhibitors of cell proliferation.

Table 17: Inhibition of proliferation following treatment with 10 μg/ml anti-HER3 IgG in SK-Br-3, BT-474 and MCF7 cells.

MOR#	**% Inhibition**		
	SK-Br-3	BT-474	MCF7
09823	39	39.8	82
09824	33	36.8	82
09825	41	37.2	63
09974	35	n.d.	20
10701	n.d.	43.6	n.d.
10702	n.d.	43.8	n.d.
10703	35	41.6	81

(x) Ligand blocking assessment

The ability of the described anti-HER3 antibodies to block ligand binding was assessed by examining the binding of neuregulin to MCF7 cells previously treated with either MOR09823 or MOR09825. The presence of either MOR09823 or MOR09825 had no significant effect upon the ability of neuregulin to bind MCF7 cells whilst the positive control used in the experiment (Mab3481) was capable of profoundly interfering with neuregulin binding (see Figure 9). These results are consistent with the crystal structure since MOR09823 interacts with domains 2 and 4 whilst the major contact points for HER3's interaction with neuregulin are hypothesized to be primarily clustered within domains 1 and 3. Given that neuregulin is capable of binding the inactive conformation of HER3 (Kani *et al.*, (2005) Biochemistry 44:

15842-15857) it is probable that MOR09823 and MOR09825 function by preventing the HER3 domain rearrangements necessary for signaling or by interfering with receptor dimerization.

(xi) Ligand blocking assessment (biochemical)

To explore whether MOR09823 and neuregulin can bind HER3 concurrently a biochemical assay was established using Biacore™ technology. Interaction analyses were performed by capturing biotinylated neuregulin on the surface of a Biacore™ sensor chip CAP (GE Healthcare) utilizing a Biotin CAPture kit (GE Healthcare). HER3 complexes were generated by incubating human HER3-Fc with increasing concentrations of either MOR09823, 105.5 (Thermo Scientific) or human IgG. Preformed HER3/ antibody complexes were injected over reference and active surfaces and the interaction of HER3 with neuregulin observed.

Control IgG had no effect upon HER3/ neuregulin complex formation whilst 105.5 was observed to significantly inhibit the ability of HER3 to bind neuregulin confirming its description as a ligand blocking antibody (Figure 10). In contrast HER3/ MOR09823 complexes were capable of binding neuregulin demonstrating that MOR09823 does not prevent ligand binding. Interestingly, a dose-dependent increase in RU values was uniquely observed when MOR09823/ HER3 complexes were injected. This data indicates that a trimeric complex containing neuregulin, HER3 and MOR09823 is generated on the chip surface. The ability of this trimeric complex to form is predicted by the HER3/ MOR09823 crystal structure since MOR09823 binding does not occlude the ligand binding site of HER3 suggesting that binding of neuregulin and MOR09823 are not mutually exclusive.

In another embodiment, the antibody or fragment thereof binds to both domain 2 and domain 4 of HER3 and without blocking the concurrent binding of a HER3 ligand such as neuregulin. While not required to provide a theory, it is feasible that the antibody or fragment thereof binding to both domain 2 and domain 4 of HER3, holds HER3 in an inactive conformation without blocking the ligand binding site on HER3. Thus a HER3 ligand (e.g., neuregulin) is able to bind to HER3 at the same time as the antibody.

The antibodies of the invention or fragments thereof inhibit both ligand dependent and independent activation of HER3 without preventing ligand binding. This is considered advantageous for the following reasons:

(i) The therapeutic antibody would have clinical utility in a broad spectrum of tumors than an antibody which targeted a single mechanism of HER3 activation (i.e. ligand dependent or ligand independent) since distinct tumor types are driven by each mechanism.

(ii) The therapeutic antibody would be efficacious in tumor types where both mechanisms of HER3 activation are simultaneously involved. An antibody targeting a single mechanism of HER3 activation (i.e. ligand dependent or ligand independent) would display little or no efficacy in these tumor types

(iii) The efficacy of an antibody which inhibits ligand dependent activation of HER3 without preventing ligand binding would be less likely to be adversely affected by increasing concentrations of ligand. This would translate to either increased efficacy in a tumor type driven by very high concentrations of HER3 ligand or a reduced drug resistance liability where resistance is mediated by up-regulation of HER3 ligands.

(iv) An antibody which inhibits HER3 activation by stabilizing the inactive form would be less prone to drug resistance driven by alternative mechanisms of HER3 activation.

Consequently, the antibodies of the invention may be used to treat conditions where existing therapeutic antibodies are clinically ineffective.

(xii) In vivo inhibition of HER3 activity and effect upon tumor growth

To determine the *in vivo* activity of the described anti-HER3 antibodies, MOR09823 was tested in both BxPC-3 and BT-474 tumor models. MOR09823 was demonstrated to inhibit HER3 activity as evidenced by a significant reduction in tumor pHER3 levels (Figure 11). Signaling downstream of HER3 was similarly inhibited as demonstrated by reduced pAkt levels in both BxPC-3 and BT-474 (Figure 11). In a HER2 driven BT-474 efficacy study, repeated MOR10701 treatment yielded a 74% inhibition of tumor growth (see Figure 12A) whilst MOR10703 yielded 83% inhibition. In the BxPC3 tumor growth model, both MOR10701and MOR10703 very effectively inhibited ligand driven tumor growth (see Figure 13).

(xiii) In vitro drug combinations and impact upon cell growth.

Since tumor cell growth is frequently driven by multiple signaling pathways we assessed whether combinations of MOR09823 or MOR10703 with various targeted agents would be of benefit in blocking cell proliferation. The targeted agents chosen primarily inhibited HER2 (trastuzumab, lapatinib) EGFR (cetuximab, erlotinib), PI3K/mTOR (BEZ235), PI3K

(BKM120), PIK3CA (BYL719) and mTOR (RAD001) since these targets are commonly activated in human tumors. Isobologram analysis (see Figure 14) indicated that MOR09823 and MOR10703 displayed synergistic drug combinations with trastuzumab, lapatinib, erlotinib, cetuximab, BEZ235, BKM120, BYL719 and RAD001. This data suggests that inhibition of HER3 signaling is of particular benefit to inhibitors that target receptor tyrosine kinases or the PI3K signaling pathway.

(xiv) In vivo MOR10703 drug combinations

Since HER3 inhibition combined with receptor tyrosine kinase targeted agents *in vitro* we assessed the impact of either MOR10701 or MOR10703 in combination with trastuzumab and erlotinib *in vivo*. In BT-474 xenografts (see Figure 15A), combination of either MOR10701 or MOR10703 (20mg/kg) with a sub-optimal dose of trastuzumab (1mg/kg) was sufficient to induce tumor regressions (%T/C= -50 and -37 respectively). In L3.3 pancreatic xenografts, combination of MOR10703 (20mg/kg) with daily erlotinib (50mg/kg) resulted in tumor stasis (%T/C= 3, see Figure 15B). In both models, the combination of two drugs was significantly more efficacious than either drug alone thus supporting our earlier *in vitro* finding of the benefit of combining HER3-targeted antibodies with ErbB-targeted agents.

In summary, the unique ability of this family of antibodies to stabilize the inactive conformation of HER3 results in significant *in vivo* efficacy in models where HER3 is activated in either a ligand dependent or independent manner. Furthermore, HER3 inhibition by this family of antibodies appears beneficial in combination with a wide variety of targeted therapies.

Incorporation By reference

All references cited herein, including patents, patent applications, papers, text books, and the like, and the references cited therein, to the extent that they are not already, are hereby incorporated herein by reference in their entirety.

Equivalents

The foregoing written specification is considered to be sufficient to enable one skilled in the art to practice the invention. The foregoing description and examples detail certain preferred embodiments of the invention and describe the best mode contemplated by the inventors. It will be appreciated, however, that no matter how detailed the foregoing may appear in text, the invention may be practiced in many ways and the invention should be construed in accordance with the appended claims and any equivalents thereof.

Claims:

1. An isolated antibody or fragment thereof that binds to an inactive state of a HER receptor, wherein the antibody blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction.

2. The isolated antibody or fragment thereof of claim 1, wherein the antibody or fragment thereof stabilizes the HER receptor in an inactive state.

3. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER receptor, and wherein the antibody or fragment thereof blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction.

4. The isolated antibody or fragment thereof of claim 3, wherein the antibody or fragment thereof binds to the inactive state of the HER receptor.

5. The isolated antibody or fragment thereof of claim 4, wherein the antibody or fragment thereof stabilizes the HER receptor in the inactive state.

6. The isolated antibody or fragment thereof of claim 2, wherein the HER receptor is selected from the group consisting of HER1, HER2, HER3 and HER4.

7. The isolated antibody or fragment thereof of claim 3, wherein the antibody is selected from the group consisting of a monoclonal antibody, a polyclonal antibody, a chimeric antibody, a humanized antibody, and a synthetic antibody.

8. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER receptor, wherein binding of the antibody stabilizes the HER receptor in an inactive state, and wherein a HER ligand can concurrently bind to a ligand binding site on the HER receptor.

9. The isolated antibody or fragment thereof of claim 8, wherein HER ligand binding to the ligand binding site fails to induce a conformational change in the HER receptor to an active state.

10. The isolated antibody or fragment thereof of claim 8, wherein HER ligand binding to the ligand binding site fails to activate signal transduction.

11. The isolated antibody or fragment thereof of claim 8, wherein the HER ligand is selected from the group consisting of neuregulin 1 (NRG), neuregulin 2, neuregulin 3, neuregulin 4, betacellulin, heparin-binding epidermal growth factor, epiregulin, epidermal growth factor, amphiregulin, and transforming growth factor alpha.

12. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER receptor, wherein binding of the antibody stabilizes the HER receptor in an inactive state such that the HER receptor fails to dimerize with a co-receptor to form a receptor-receptor complex.

13. The isolated antibody or fragment thereof of claim 12, wherein the failure to form a receptor-receptor complex prevents activation of signal transduction.

14. The isolated antibody or fragment thereof of claim 12, wherein signal transduction is ligand-independent signal transduction.

15. The isolated antibody or fragment thereof of claim 12, wherein signal transduction is ligand-dependent signal transduction.

16. An isolated antibody or fragment thereof that binds to an inactive conformation of a HER3 receptor, wherein the antibody blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction.

17. The isolated antibody or fragment thereof of claim 16, wherein the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state.

18. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, and wherein the antibody or fragment thereof blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction.

19. The isolated antibody or fragment thereof of claim 18, wherein the antibody or fragment thereof binds to the inactive state of the HER3 receptor.

20. The isolated antibody or fragment thereof of claim 18, wherein the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in the inactive state.

21. The isolated antibody or fragment thereof of claim 18, wherein the antibody is selected from the group consisting of a monoclonal antibody, a polyclonal antibody, a chimeric antibody, a humanized antibody, and a synthetic antibody.

22. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, wherein binding of the antibody stabilizes the HER3 receptor in an inactive state, and wherein a HER3 ligand can concurrently bind to a ligand binding site on the HER3 receptor.

23. The isolated antibody or fragment thereof of claim 22, wherein HER3 ligand binding to the ligand binding site fails to induce a conformational change in the HER3 receptor to an active state.

24. The isolated antibody or fragment thereof of claim 22, wherein the HER3 ligand binding to the ligand binding site fails to activate signal transduction.

25. The isolated antibody or fragment thereof of claim 22, wherein the HER3 ligand is selected from the group consisting of neuregulin 1 (NRG), neuregulin 2, betacellulin, heparin-binding epidermal growth factor, and epiregulin.

26. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, and wherein the antibody or fragment thereof blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction.

27. The isolated antibody or fragment thereof of claim 26, wherein the antibody or fragment thereof binds to the inactive state of the HER3 receptor.

28. The isolated antibody or fragment thereof of claim 27, wherein the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state.

29. An isolated antibody or fragment thereof that binds a conformational epitope of HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, wherein the antibody or fragment thereof binds to the inactive HER3 receptor, and wherein the antibody or fragment blocks both ligand-dependent and ligand-independent signal transduction.

30, The isolated antibody or fragment thereof of claim 28, wherein the antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state.

31. The isolated antibody of claim 29, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues 265-277, 315 (of domain 2), 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (of domain 4), or a subset thereof.

32. The isolated antibody of claim 29, wherein the VH of the antibody or fragment thereof binds to at least one of the following HER3 residues: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597.

33. The isolated antibody of claim 29, wherein the VL of the antibody or fragment thereof binds to at least one of the following HER3 residues: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.

34. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of first HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the first HER receptor, wherein binding of the antibody or fragment thereof to the first HER receptor in the absence of a HER receptor ligand reduces ligand-independent formation of a first HER receptor-second HER receptor protein complex in a cell which expresses first HER receptor and second HER receptor.

35. The isolated antibody or fragment thereof of claim 34, wherein antibody or fragment thereof stabilizes first HER receptor in an inactive state such that the first HER receptor fails to dimerize with the second HER receptor to form a first HER receptor-second HER receptor protein complex.

36. The isolated antibody or fragment thereof of claim 35, wherein the failure to form a first HER receptor-second HER receptor protein complex prevents activation of signal transduction.

37. The isolated antibody or fragment thereof of claim 35, wherein the first HER is selected from the group consisting of HER1, HER2, HER3, and HER4.

38. The isolated antibody or fragment thereof of claim 35, wherein the second HER is selected from the group consisting of HER1, HER2, HER3, and HER4.

39. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, wherein binding of the antibody or fragment thereof to the HER3 receptor in the absence of a HER3 ligand reduces ligand-independent formation of a HER2-HER3 protein complex in a cell which expresses HER2 and HER3.

40. The isolated antibody or fragment thereof of claim 39, wherein antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state such that the HER3 receptor fails to dimerize with the HER2 receptor to form a HER2-HER3 protein complex.

41. The isolated antibody or fragment thereof of claim 40, wherein the failure to form a HER2-HER3 protein complex prevents activation of signal transduction.

42. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of first HER receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the first HER receptor, wherein binding of the antibody or fragment thereof to the first HER receptor in the presence of a HER ligand reduces ligand-dependent formation of a first HER receptor-second HER receptor protein complex in a cell which expresses first HER receptor and second HER receptor.

43. The isolated antibody or fragment thereof of claim 42, wherein antibody or fragment thereof stabilizes the first HER receptor in an inactive state such that the HER receptor fails to dimerize with the second HER receptor in the presence of a first HER ligand to form a first HER receptor- second HER receptor protein complex.

44. The isolated antibody or fragment thereof of claim 43, wherein the failure to form a first HER receptor- second HER receptor protein complex prevents activation of signal transduction.

45. The isolated antibody or fragment thereof of claim 42, wherein the HER ligand is selected from the group consisting of neuregulin 1 (NRG), neuregulin 2, neuregulin 3, neuregulin 4, betacellulin, heparin-binding epidermal growth factor, epiregulin, epidermal growth factor, amphiregulin, and transforming growth factor alpha.

46. The isolated antibody or fragment thereof of claim 42, wherein the first HER is selected from the group consisting of HER1, HER2, HER3, and HER4.

47. The isolated antibody or fragment thereof of claim 42, wherein the second HER is selected from the group consisting of HER1, HER2, HER3, and HER4.

48. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, wherein binding of the antibody or fragment thereof to the HER3 receptor in the presence of a HER3 ligand reduces ligand-dependent formation of a HER2-HER3 protein complex in a cell which expresses HER2 and HER3.

49. The isolated antibody or fragment thereof of claim 48, wherein antibody or fragment thereof stabilizes the HER3 receptor in an inactive state such that the HER3 receptor fails to dimerize with the HER2 receptor in the presence of a HER3 ligand to form a HER2-HER3 protein complex.

50. The isolated antibody or fragment thereof of claim 49, wherein the failure to form a HER2-HER3 protein complex prevents activation of signal transduction.

51. The isolated antibody or fragment thereof of claim 48, wherein ligand is selected from the group consisting of neuregulin 1 (NRG), neuregulin 2, betacellulin, heparin-binding epidermal growth factor, and epiregulin.

52. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, and wherein the antibody or fragment thereof inhibits phosphorylation of HER3 as assessed by HER3 ligand-independent phosphorylation assay.

53. The isolated antibody or fragment thereof of claim 52, wherein the HER3 ligand-independent phosphorylation assay uses HER2 amplified cells, wherein the HER2 amplified cells are SK-Br-3 cells.

54. An isolated antibody or fragment thereof that recognizes a conformational epitope of a HER3 receptor, wherein the conformational epitope comprises amino acid residues within domain 2 and domain 4 of the HER3 receptor, and wherein the antibody or fragment thereof inhibits phosphorylation of HER3 as assessed by HER3 ligand-dependent phosphorylation assay.

55. The isolated antibody or fragment thereof of claim 54, wherein the HER3 ligand-dependent phosphorylation assay uses stimulated MCF7 cells in the presence of neuregulin (NRG).

56. An isolated antibody or fragment thereof to a HER3 receptor, having a dissociation (K_D) of at least 1 x 10^7 M^{-1}, 10^8 M^{-1}, 10^9 M^{-1}, 10^{10} M^{-1}, 10^{11} M^{-1}, 10^{12} M^{-1}, 10^{13} M^{-1}.

57. The isolated antibody or fragment thereof of claim 56, wherein the antibody or fragment thereof inhibits phosphorylation of HER3 as measured by an in vitro phosphorylation assay selected from the group consisting of phospho-HER3 and phospho-Akt.

58. An isolated ntibody or fragment thereof to HER3 receptor, that cross-competes with an antibody described in Table 1.

59. An isolated antibody or fragment thereof, that binds to the same conformational epitope as an antibody described in Table 1.

60. The isolated antibody or fragment thereof of any of the above claims, wherein the antibody is selected from the group consisting of a monoclonal antibody, chimeric antibody. a single chain antibody, an Fab, and an scFv.

61. The isolated antibody or fragment thereof of any of the above claims, wherein the antibody is a human.

62. The isolated antibody or fragment thereof of any of the above claims, wherein the antibody comprises a human heavy chain constant region and a human light chain constant region.

63. The isolated antibody or fragment thereof of any of the above claims, wherein the antibody or fragment binds to both human HER3 and cynomologus HER3.

64. The isolated antibody or fragment thereof of any of the above claims, wherein the antibody or fragment is an IgG isotype.

65. The isolated antibody or fragment thereof of any of the above claims, wherein the antibody comprises a framework in which amino acids have been substituted into the antibody framework from the respective human VH or VL germline sequences.

66. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor comprising 1, 2, 3, 4, 5, or 6 CDRs calculated by Kabat or Chothia of any of the antibodies in Table 1.

67. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor comprising a heavy chain CDR3 selected from the group consisting of SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 346, and SEQ ID NO: 364.

68. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 15 and a VL comprising SEQ ID NO: 14, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

69. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 33 and a VL comprising SEQ ID NO: 32, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

70. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 51 and a VL comprising SEQ ID NO: 50, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

71. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 69 and a VL comprising SEQ ID NO: 68, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

72. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 87 and a VL comprising SEQ ID NO: 86, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

73. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 105 and a VL comprising SEQ ID NO: 104, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

74. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 123 and a VL comprising SEQ ID NO: 122, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

75. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 141 and a VL comprising SEQ ID NO: 140, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

76. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 159 and a VL comprising SEQ ID NO: 158, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

77. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 177 and a VL comprising SEQ ID NO: 176, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

78. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 195 and a VL comprising SEQ ID NO: 194, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

79. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 213 and a VL comprising SEQ ID NO: 212, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

80. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 231 and a VL comprising SEQ ID NO: 230, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

81. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 249 and a VL comprising SEQ ID NO: 248, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

82. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 267 and a VL comprising SEQ ID NO: 266, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

83. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 285 and a VL comprising SEQ ID NO: 284, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

84. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 303 and a VL comprising SEQ ID NO: 302, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

85. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 321 and a VL comprising SEQ ID NO: 320, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

86. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 339 and a VL comprising SEQ ID NO: 338, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

87. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 357 and a VL comprising SEQ ID NO: 356, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

88. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor which antibody comprises a VH comprising SEQ ID NO: 375 and a VL comprising SEQ ID NO: 374, or an amino acid sequence with 97-99% identity thereof.

89 . An isolated antibody or fragment thereof comprising a variable heavy chain sequence having SEQ ID NO: 493.

90. An isolated antibody or fragment thereof comprising a variable light chain sequence having SEQ ID NO: 494.

91. An isolated antibody or fragment thereof comprising a variable heavy chain sequence having SEQ ID NO: 493 and a variable light chain sequence having SEQ ID NO: 494.

92. An isolated antibody or fragment thereof to HER3 receptor with a variant heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2, and CDR3, wherein the variant has at least one to four amino acid changes in one of CDR1, CDR2, or CDR3.

93. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 2; CDR2 of SEQ ID NO: 3; CDR3 of SEQ ID NO: 4; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 5; CDR2 of SEQ ID NO: 6; and CDR3 of SEQ ID NO: 7.

94. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 20; CDR2 of SEQ ID NO: 21; CDR3 of SEQ ID NO: 22; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 23; CDR2 of SEQ ID NO: 24; and CDR3 of SEQ ID NO: 25.

95. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 38; CDR2 of SEQ ID NO: 39; CDR3 of SEQ ID NO: 40; a light chain

variable region CDR1 of SEQ ID NO: 41; CDR2 of SEQ ID NO: 42; and CDR3 of SEQ ID NO: 43.

96. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 56; CDR2 of SEQ ID NO: 57; CDR3 of SEQ ID NO: 58; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 59; CDR2 of SEQ ID NO: 60; and CDR3 of SEQ ID NO: 61.

97. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 74; CDR2 of SEQ ID NO: 75; CDR3 of SEQ ID NO: 76; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 77; CDR2 of SEQ ID NO: 78; and CDR3 of SEQ ID NO: 79.

98. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 92; CDR2 of SEQ ID NO: 93; CDR3 of SEQ ID NO: 94; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 95; CDR2 of SEQ ID NO: 96; and CDR3 of SEQ ID NO: 97.

99. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 110; CDR2 of SEQ ID NO: 111; CDR3 of SEQ ID NO: 112; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 113; CDR2 of SEQ ID NO: 114; and CDR3 of SEQ ID NO: 115.

100. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 128; CDR2 of SEQ ID NO: 129; CDR3 of SEQ ID NO: 130; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 131; CDR2 of SEQ ID NO: 132; and CDR3 of SEQ ID NO: 133.

101. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 146; CDR2 of SEQ ID NO: 147; CDR3 of SEQ ID NO: 148; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 149; CDR2 of SEQ ID NO: 150; and CDR3 of SEQ ID NO: 151.

102. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 164; CDR2 of SEQ ID NO: 165; CDR3 of SEQ ID NO: 166; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 167; CDR2 of SEQ ID NO: 168; and CDR3 of SEQ ID NO: 169.

103. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 182; CDR2 of SEQ ID NO: 183; CDR3 of SEQ ID NO: 184; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 185; CDR2 of SEQ ID NO: 186; and CDR3 of SEQ ID NO: 187.

104. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 200; CDR2 of SEQ ID NO: 201; CDR3 of SEQ ID NO: 202; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 203; CDR2 of SEQ ID NO: 204; and CDR3 of SEQ ID NO: 205.

105. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 218; CDR2 of SEQ ID NO: 219; CDR3 of SEQ ID NO: 220; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 221; CDR2 of SEQ ID NO: 222; and CDR3 of SEQ ID NO: 223.

106. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 236; CDR2 of SEQ ID NO: 237; CDR3 of SEQ ID NO: 238; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 239; CDR2 of SEQ ID NO: 240; and CDR3 of SEQ ID NO: 241.

107. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 254; CDR2 of SEQ ID NO: 255; CDR3 of SEQ ID NO: 256; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 257; CDR2 of SEQ ID NO: 258; and CDR3 of SEQ ID NO: 259.

108. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 272; CDR2 of SEQ ID NO: 273; CDR3 of SEQ ID NO: 274; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 275; CDR2 of SEQ ID NO: 276; and CDR3 of SEQ ID NO: 277.

109. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 290; CDR2 of SEQ ID NO: 291; CDR3 of SEQ ID NO: 292; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 293; CDR2 of SEQ ID NO: 294; and CDR3 of SEQ ID NO: 295.

110. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 308; CDR2 of SEQ ID NO: 309; CDR3 of SEQ ID NO: 310; a light

chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 311; CDR2 of SEQ ID NO: 312; and CDR3 of SEQ ID NO: 313.

111. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 326; CDR2 of SEQ ID NO: 327; CDR3 of SEQ ID NO: 328; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 329; CDR2 of SEQ ID NO: 330; and CDR3 of SEQ ID NO: 331.

112. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 344; CDR2 of SEQ ID NO: 345; CDR3 of SEQ ID NO: 346; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 347; CDR2 of SEQ ID NO: 348; and CDR3 of SEQ ID NO: 349.

113. An isolated antibody or fragment thereof, comprising a heavy chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 362; CDR2 of SEQ ID NO: 363; CDR3 of SEQ ID NO: 364; a light chain variable region CDR1 of SEQ ID NO: 365; CDR2 of SEQ ID NO: 366; and CDR3 of SEQ ID NO: 367.

114. A fragment of an antibody of anyone of the previous claim that binds to HER3 selected from the group consisting of; Fab, $F(ab_2)$', $F(ab)_2$', scFv, VHH, VH, VL, dAbs.

115. A pharmaceutical composition comprising an antibody or fragment thereof selected from any one of the previous claims and a pharmaceutically acceptable carrier.

116. The pharmaceutical composition of claim 115, further comprising an additional therapeutic agent.

117. The pharmaceutical composition of claim 116, wherein the additional therapeutic agent is selected from the group consisting of an HER1 inhibitor, a HER2 inhibitor, a HER3 inhibitor, a HER4 inhibitor, an mTOR inhibitor and a PI3 Kinase inhibitor.

118. The pharmaceutical composition of claim 117, wherein the additional therapeutic agent is a HER1 inhibitor selected from the group consisting of Matuzumab (EMD72000), Erbitux®/Cetuximab, Vectibix® /Panitumumab, mAb 806, Nimotuzumab, Iressa® /Gefitinib, CI-1033 (PD183805), Lapatinib (GW-572016), Tykerb® /Lapatinib Ditosylate, Tarceva® / Erlotinib HCL (OSI-774), PKI-166, and Tovok®; a HER2 inhibitor selected from the group consisting of Pertuzumab, Trastuzumab, MM-111, neratinib, lapatinib or lapatinib ditosylate /Tykerb®; a HER3 inhibitor selected from the group consisting of, MM-121, MM-111,

IB4C3, 2DID12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV-203(Aveo), MEHD7945A (Genentech) and small molecules that inhibit HER3; and a HER4 inhibitor.

119. The pharmaceutical composition of claim 117, wherein the additional therapeutic agent is an mTOR inhibitor selected from the group consisting of Temsirolimus/Torisel®, ridaforolimus / Deforolimus, AP23573, MK8669, everolimus /Affinitor® .

120. The pharmaceutical composition of claim 117, wherein the additional therapeutic agent is a PI3 Kinase inhibitor selected from the group consisting of GDC 0941, BEZ235, BMK120 and BYL719.

121. A method of treating a cancer comprising selecting a subject having an HER3 expressing cancer, administering to the subject an effective amount of a composition comprising an antibody or fragment thereof selected from any one of the previous claims.

122. The method of claim 121, wherein the subject is a human.

123. A method of treating a cancer mediated by a HER signalling pathway comprising selecting a subject having an HER3 expressing cancer, administering to the subject an effective amount of a composition comprising an antibody or fragment thereof selected from any one of the previous claims, wherein the cancer is selected from the group consisting of breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, multiple myeloma, ovarian cancer, liver cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, osteosarcoma, squamous cell carcinoma, peripheral nerve sheath tumors , schwannoma, head and neck cancer, bladder cancer, esophageal cancer, glioblastoma, clear cell sarcoma of soft tissue, malignant mesothelioma, neurofibromatosis, renal cancer, and melanoma.

124. The method of claim 123, wherein said cancer is breast cancer.

125. A method of treating a cancer comprising selecting a subject having an HER3 expressing cancer, administering to said subject an effective amount of a composition comprising an a combination of antibodies or fragments thereof disclosed in Table 1 that binds to HER3.

126. A method of treating a cancer comprising selecting a subject having an HER3 expressing cancer, administering to said subject an effective amount of a composition

comprising an antibody or fragment thereof that binds to HER3 and inhibits HER3 ligand-dependent signal transduction and ligand-independent signal transduction.

127. An antibody or fragment thereof of any one of the previous claims for use as a medicament.

128. An antibody or fragment thereof of any one of the previous claims for use in the treatment of a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway selected from the group consisting of breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, multiple myeloma, ovarian cancer, liver cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, osteosarcoma, squamous cell carcinoma, peripheral nerve sheath tumors, schwannoma, head and neck cancer, bladder cancer, esophageal cancer, glioblastoma, clear cell sarcoma of soft tissue, malignant mesothelioma, neurofibromatosis, renal cancer, and melanoma.

129. An antibody having VH of SEQ ID NO: 15 and VL of SEQ ID NO: 14 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

130. An antibody having VH of SEQ ID NO: 33 and VL of SEQ ID NO: 32 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

131. An antibody having VH of SEQ ID NO: 51 and VL of SEQ ID NO: 50 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

132. An antibody having VH of SEQ ID NO: 69 and VL of SEQ ID NO: 68 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

133. An antibody having VH of SEQ ID NO: 87 and VL of SEQ ID NO: 86 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

134. An antibody having VH of SEQ ID NO: 105 and VL of SEQ ID NO: 104 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

135. An antibody having VH of SEQ ID NO: 123 and VL of SEQ ID NO: 122 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

136. An antibody having VH of SEQ ID NO: 141 and VL of SEQ ID NO: 140 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

137. An antibody having VH of SEQ ID NO: 151 and VL of SEQ ID NO: 158 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

138. An antibody having VH of SEQ ID NO: 177 and VL of SEQ ID NO: 176 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

139. An antibody having VH of SEQ ID NO: 195 and VL of SEQ ID NO: 194 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

140. An antibody having VH of SEQ ID NO: 213 and VL of SEQ ID NO: 212 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

141. An antibody having VH of SEQ ID NO: 231 and VL of SEQ ID NO: 230 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

142. An antibody having VH of SEQ ID NO: 249 and VL of SEQ ID NO: 248 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

143. An antibody having VH of SEQ ID NO: 267 and VL of SEQ ID NO: 266 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

144. An antibody having VH of SEQ ID NO: 285 and VL of SEQ ID NO: 284 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

145. An antibody having VH of SEQ ID NO: 303 and VL of SEQ ID NO: 302 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

146. An antibody having VH of SEQ ID NO: 321 and VL of SEQ ID NO: 320 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

147. An antibody having VH of SEQ ID NO: 339 and VL of SEQ ID NO: 338 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

148. An antibody having VH of SEQ ID NO: 357 and VL of SEQ ID NO: 356 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

149. An antibody having VH of SEQ ID NO: 375 and VL of SEQ ID NO: 374 for use in treating a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway.

150. An antibody having VH of SEQ ID NO: 15 and VL of SEQ ID NO: 14 for use as a medicament.

151. An antibody having VH of SEQ ID NO: 33 and VL of SEQ ID NO: 32 for use as a medicament.

152. An antibody having VH of SEQ ID NO: 51 and VL of SEQ ID NO: 50 for use as a medicament.

153. An antibody having VH of SEQ ID NO: 69 and VL of SEQ ID NO: 68 for use as a medicament.

154. An antibody having VH of SEQ ID NO: 87 and VL of SEQ ID NO: 86 for use as a medicament.

155. An antibody having VH of SEQ ID NO: 105 and VL of SEQ ID NO: 104 for use as a medicament.

156. An antibody having VH of SEQ ID NO: 123 and VL of SEQ ID NO: 122 for use as a medicament.

157. An antibody having VH of SEQ ID NO: 141 and VL of SEQ ID NO: 140 for use as a medicament.

158. An antibody having VH of SEQ ID NO: 159 and VL of SEQ ID NO: 158 for use as a medicament.

159. An antibody having VH of SEQ ID NO: 177 and VL of SEQ ID NO: 176 for use as a medicament.

160. An antibody having VH of SEQ ID NO: 195 and VL of SEQ ID NO: 194 for use as a medicament.

161. An antibody having VH of SEQ ID NO: 213 and VL of SEQ ID NO: 212 for use as a medicament.

162. An antibody having VH of SEQ ID NO: 231 and VL of SEQ ID NO: 230 for use as a medicament.

163. An antibody having VH of SEQ ID NO: 249 and VL of SEQ ID NO: 248 for use as a medicament.

164. An antibody having VH of SEQ ID NO: 267 and VL of SEQ ID NO: 266 for use as a medicament.

165. An antibody having VH of SEQ ID NO: 285 and VL of SEQ ID NO: 284 for use as a medicament.

166. An antibody having VH of SEQ ID NO: 303 and VL of SEQ ID NO: 302 for use as a medicament.

167. An antibody having VH of SEQ ID NO: 321 and VL of SEQ ID NO: 320 for use as a medicament.

168. An antibody having VH of SEQ ID NO: 339 and VL of SEQ ID NO: 338 for use as a medicament.

169. An antibody having VH of SEQ ID NO: 357 and VL of SEQ ID NO: 356 for use as a medicament.

170. An antibody having VH of SEQ ID NO: 375 and VL of SEQ ID NO: 374 for use as a medicament.

171. Use of an antibody or fragment thereof of any one of the previous claims for the manufacture of a medicament for the treatment of a cancer mediated by a HER3 ligand-dependent signal transduction or ligand-independent signal transduction pathway selected from the group consisting of breast cancer, colorectal cancer, lung cancer, multiple myeloma, ovarian cancer, liver cancer, gastric cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia, osteosarcoma, squamous cell carcinoma, peripheral nerve sheath tumors, schwannoma, head and neck cancer, bladder cancer, esophageal cancer, glioblastoma, clear cell sarcoma of soft tissue, malignant mesothelioma, neurofibromatosis, renal cancer, and melanoma.

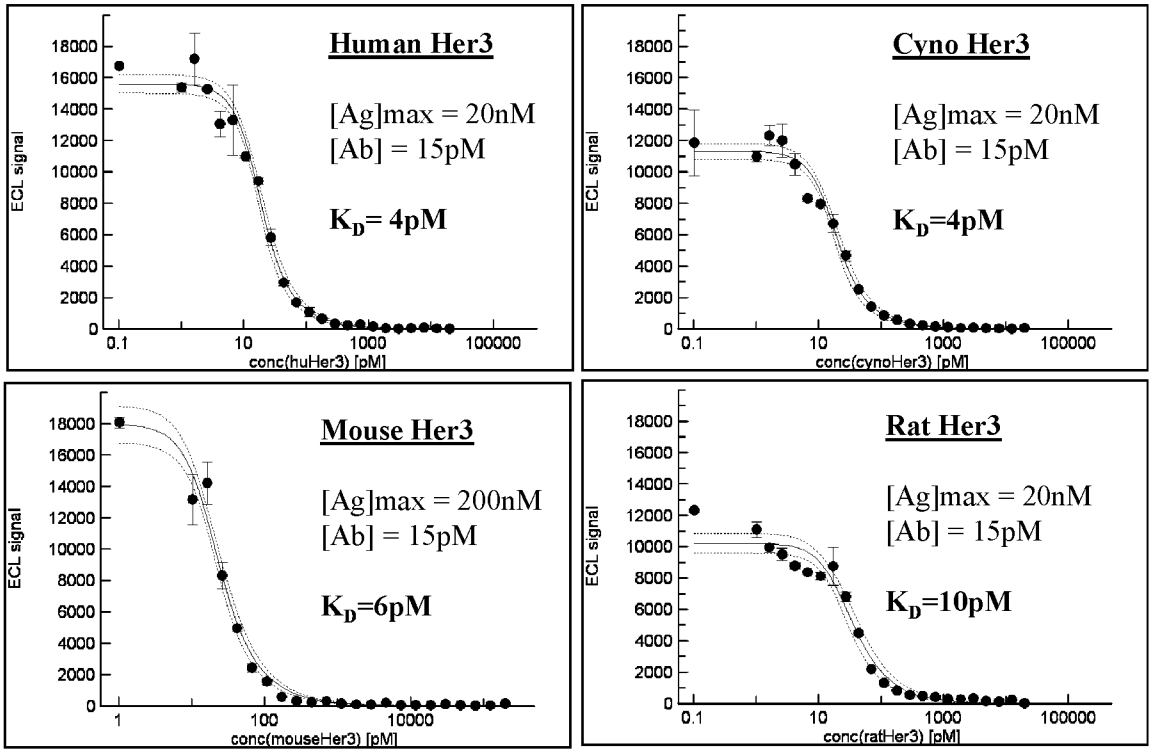

Human Her3
[Ag]max = 20nM
[Ab] = 15pM
K_D= 4pM
ECL signal
conc(huHer3) [pM]
Cyno Her3
[Ag]max = 20nM
[Ab] = 15pM
K_D=4pM
ECL signal
conc(cynoHer3) [pM]
Mouse Her3
[Ag]max = 200nM
[Ab] = 15pM
K_D=6pM
ECL signal
conc(mouseHer3) [pM]
Rat Her3
[Ag]max = 20nM
[Ab] = 15pM
K_D=10pM
ECL signal
conc(ratHer3) [pM]

Fig. 1

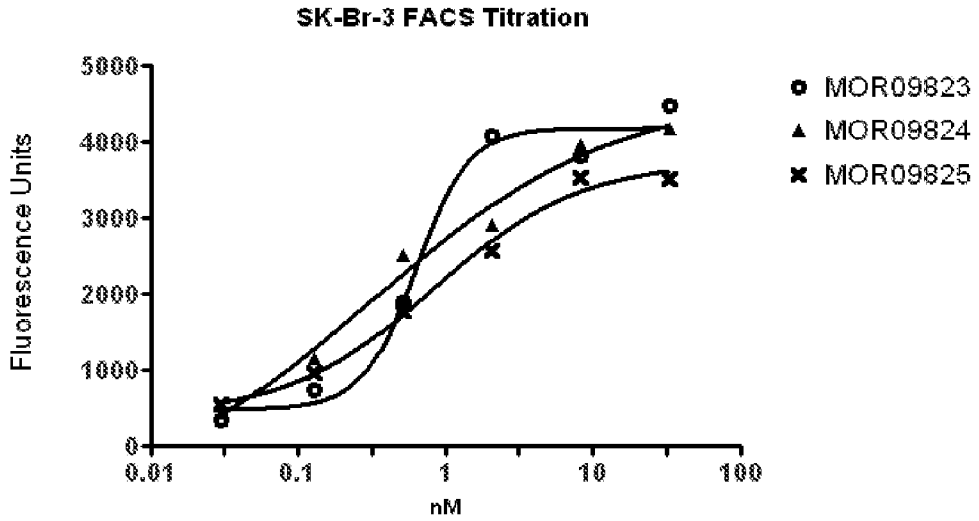

SK-Br-3 FACS Titration
Fluorescence Units
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.01
0.1
1
10
100
nM
MOR09823
MOR09824
MOR09825

Fig. 2

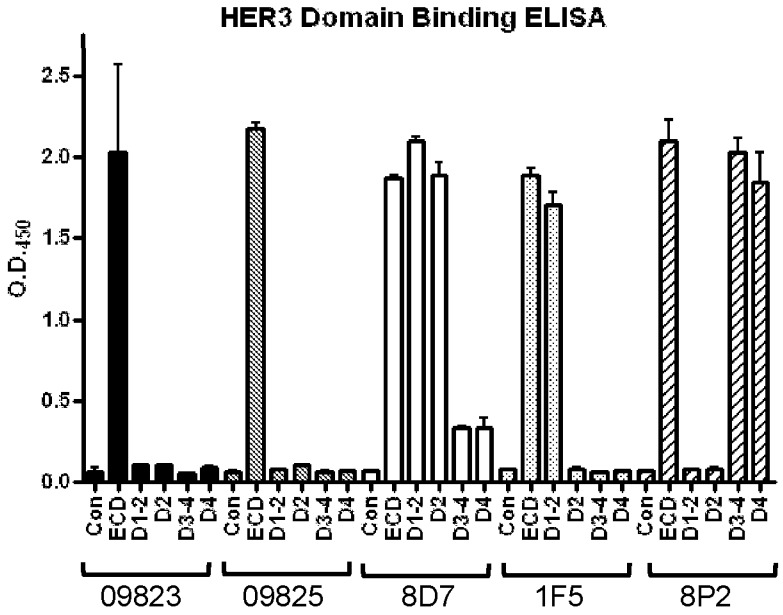

HER3 Domain Binding ELISA
O.D.450
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Con
ECD
D1-2
D2
D3-4
D4
09823
09825
8D7
1F5
8P2

Fig. 3


20 SEVGNSQAVC PGTLNGLSVT GDAENQYQTL YKLYERCEVV MGNLEIVLTG HNADLSFLQW IREVTGYVLV AMNEFSTLPL
100 PNLRVVRGTQ VYDGKFAIFV MLNYNTNSSH ALRQLRLTQL TEILSGGVYI EKNDKLCHMD TIDWRDIVRD RDAEIVVKDN
180 GRSCPPCHEV CKGRCWGPGS EDCQTLTKTI CAPQCNGHCF GPNPNQCCHD ECAGGCSGPQ DTDCFACRHF NDSGACVPRC
260 PQPLVYNKLT FQLEPNPHTK YQYGGVCVAS CPHNFVVDQT SCVRACPPDK MEVDKNGLKM CEPCGGLCPK ACEGTGSGSR
340 FQTVDSSNID GFVNCTKILG NLDFLITGLN GDPWHKIPAL DPEKLNVFRT VREITGYLNI QSWPPHMHNF SVFSNLTTIG
420 GRSLYNRGFS LLIMKNLNVT SLGFRSLKEI SAGRIYISAN RQLCYHHSLN WTKVLRGPTE ERLDIKHNRP RRDCVAEGKV
500 CDPLCSSGGC WGPGPGQCLS CRNYSRGGVC VTHCNFLNGE PREFAHEAEC FSCHPECQPM EGTATCNGSG SDTCAQCAHF
580 RDGPHCVSSC PHGVLGAKGP IYKYPDVQNE CRPCHENCTQ GCKGPELQDC LGQTLVLIGK TEFRHDS

Fig. 4A

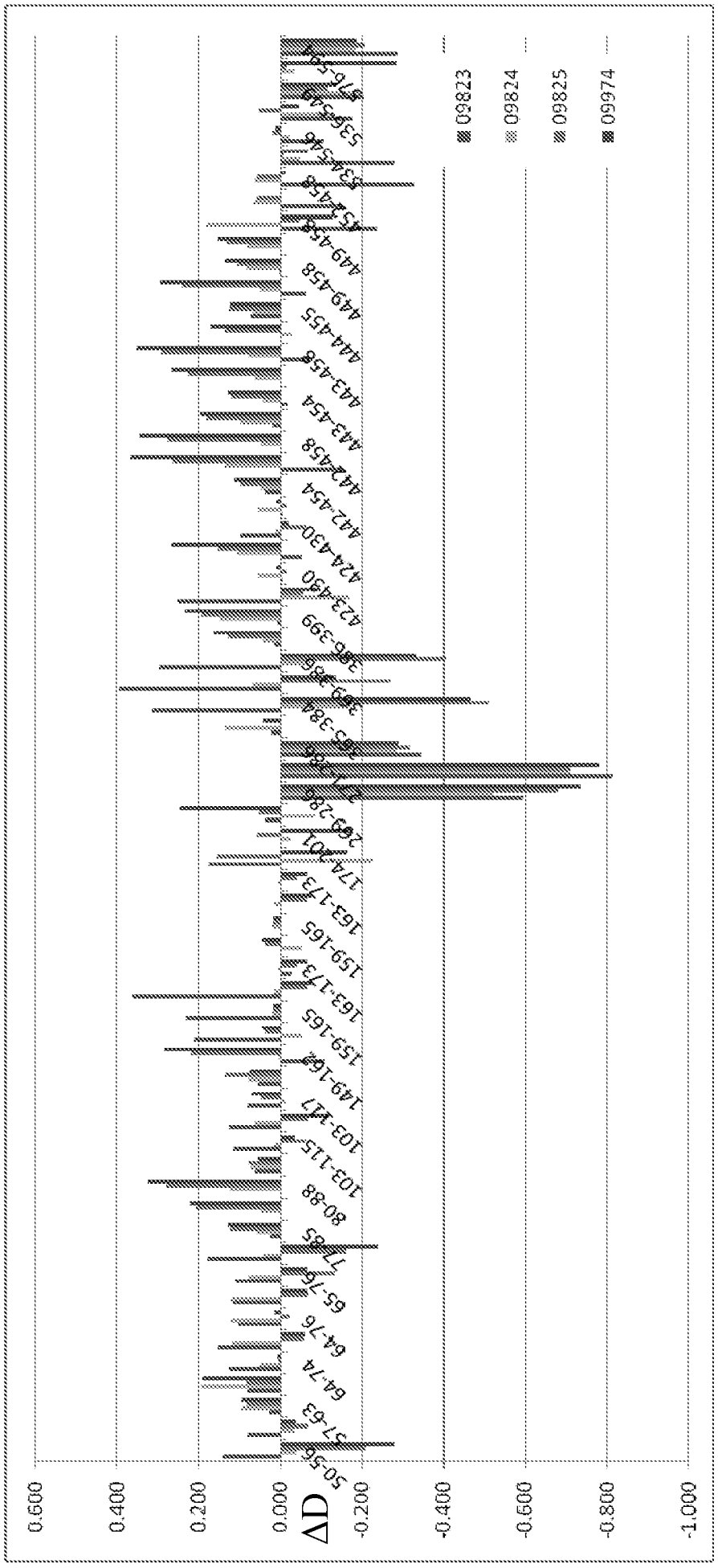

ΔD [HER3: Fab] vs HER3
ΔD
0.600
0.400
0.200
0.000
-0.200
-0.400
-0.600
-0.800
-1.000
09823
09824
09825
09974
50-56
57-63
64-74
64-76
65-76
77-85
80-88
103-115
103-117
149-164
159-165
163-173
159-165
163-173
174-201
269-286
365-384
369-385
386-399
423-450
424-430
442-454
443-458
443-454
444-455
449-458
449-455
453-458
534-546
538-549
576-584

Fig. 4B

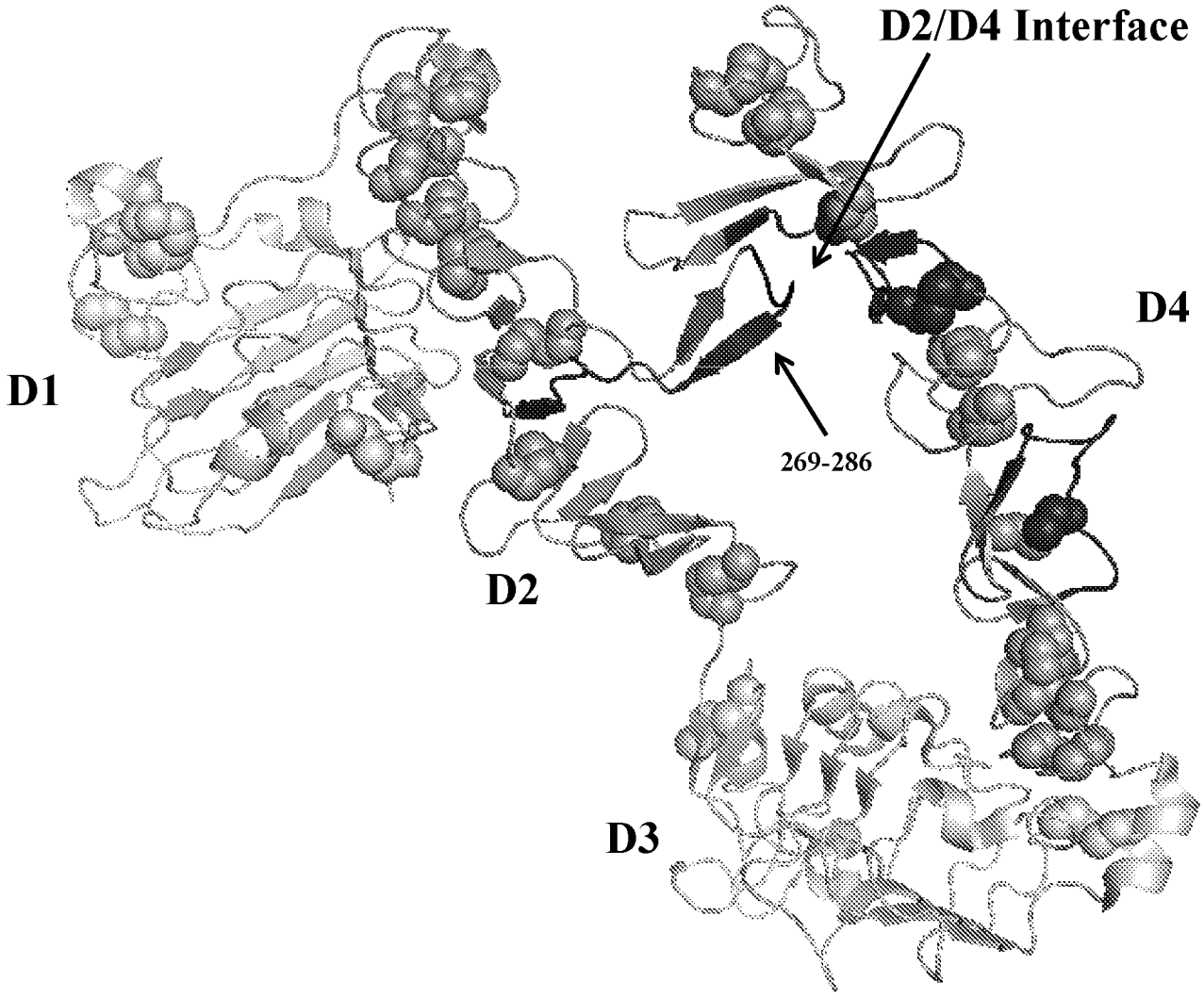


Fig. 4C

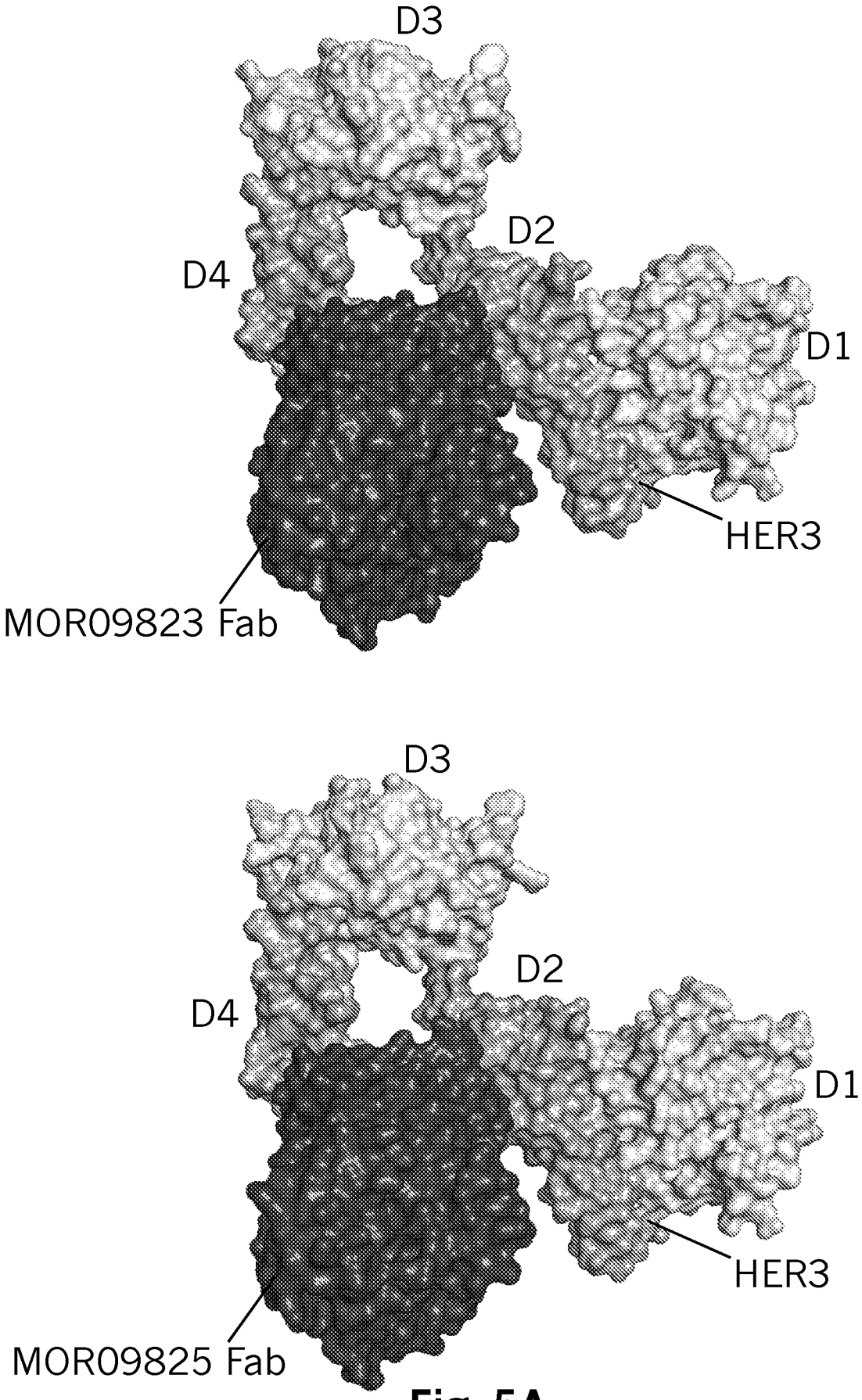


Fig. 5A

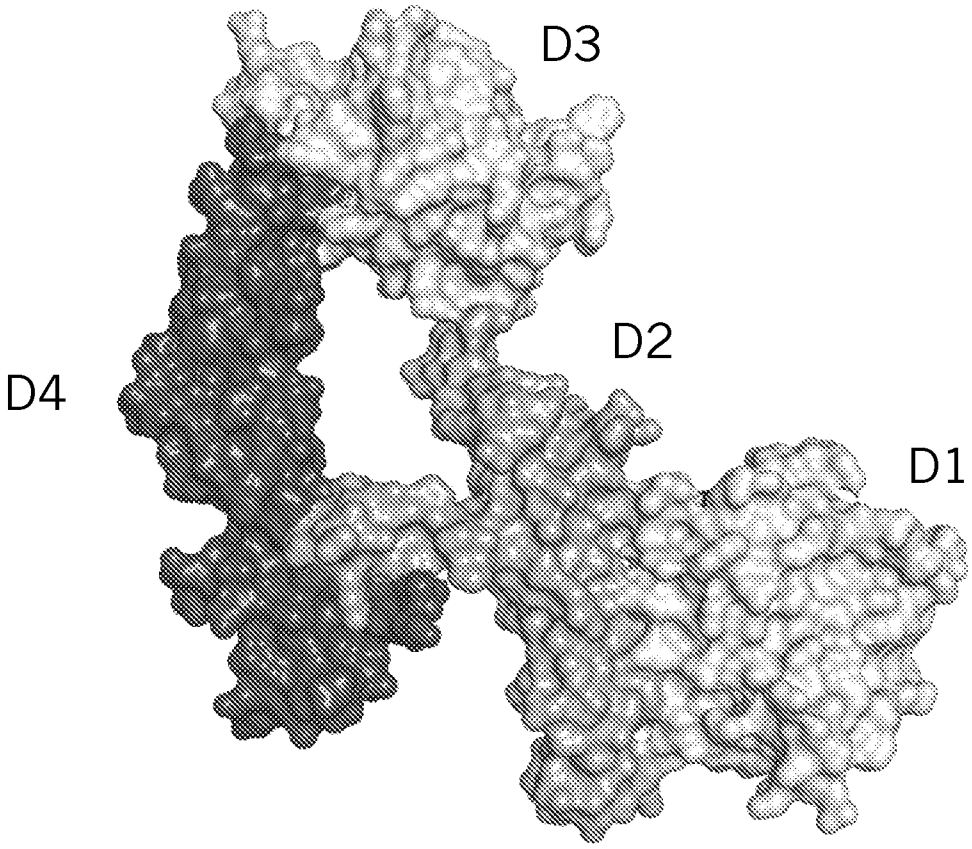


Fig. 5B

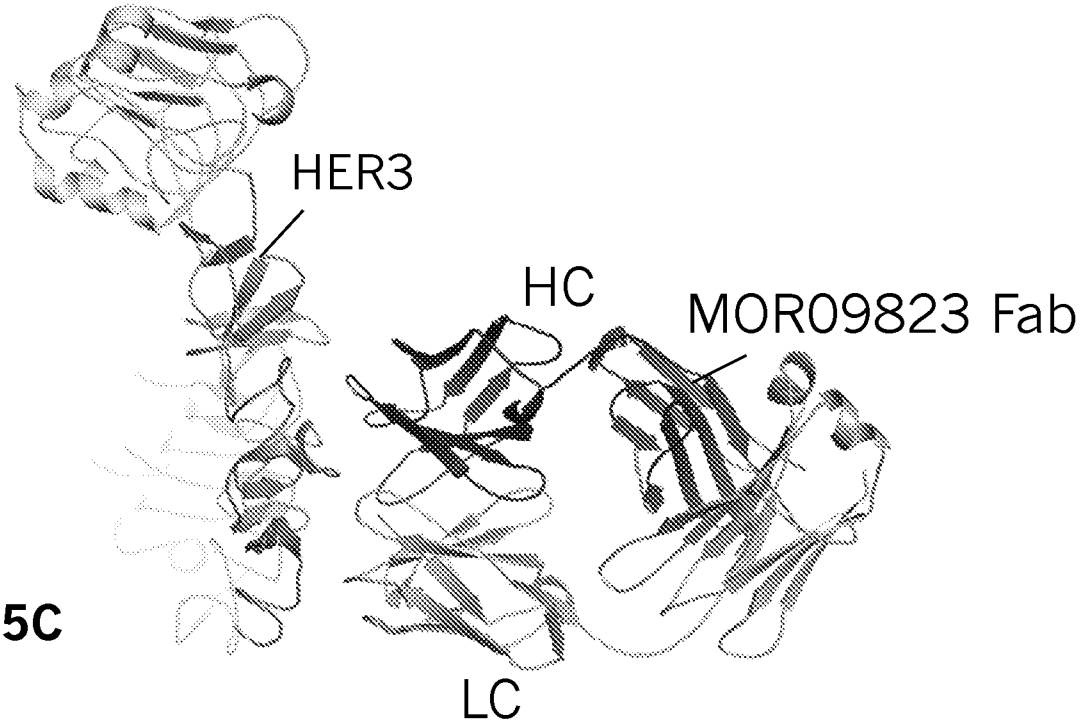

HER3
HC
MOR09823 Fab
LC

Fig. 5C

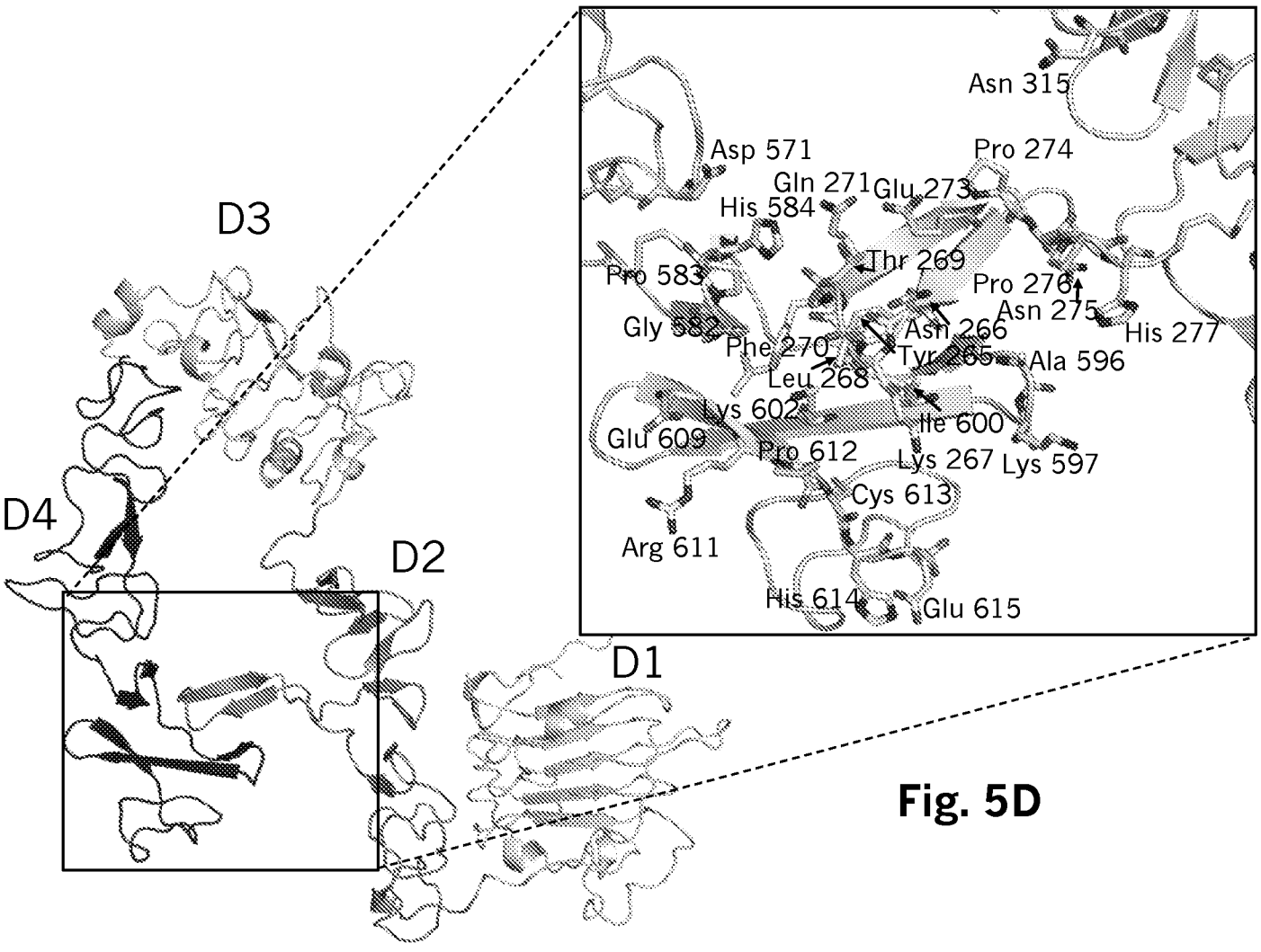

D3
D4
D2
D1
Asn 315
Asp 571
Pro 274
Gln 271
Glu 273
His 584
Thr 269
Pro 583
Pro 276
Asn 275
Gly 582
Asn 266
His 277
Phe 270
Tyr 265
Ala 596
Leu 268
Lys 602
Ile 600
Glu 609
Pro 612
Lys 267
Lys 597
Cys 613
Arg 611
His 614
Glu 615

Fig. 5D

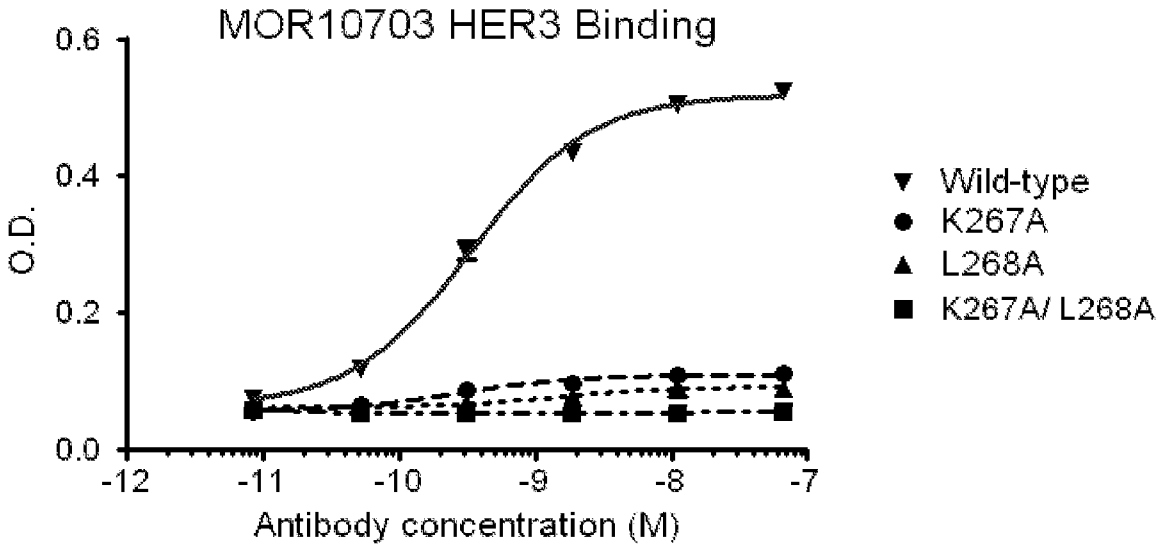

MOR10703 HER3 Binding
0.6
0.4
0.2
0.0
O.D.
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Antibody concentration (M)
Wild-type
K267A
L268A
K267A/ L268A

Fig. 5E

Fig. 6A

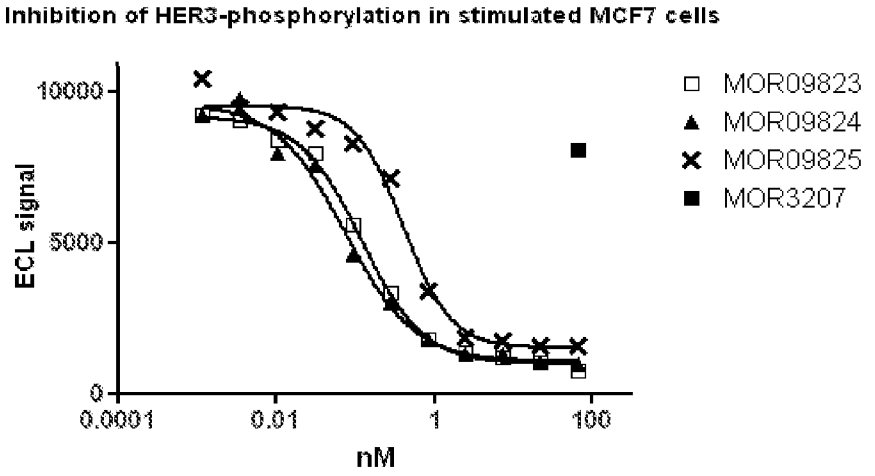

Inhibition of HER3-phosphorylation in stimulated MCF7 cells
ECL signal
10000
5000
0
0.0001
0.01
1
100
nM
MOR09823
MOR09824
MOR09825
MOR3207

Fig. 6B

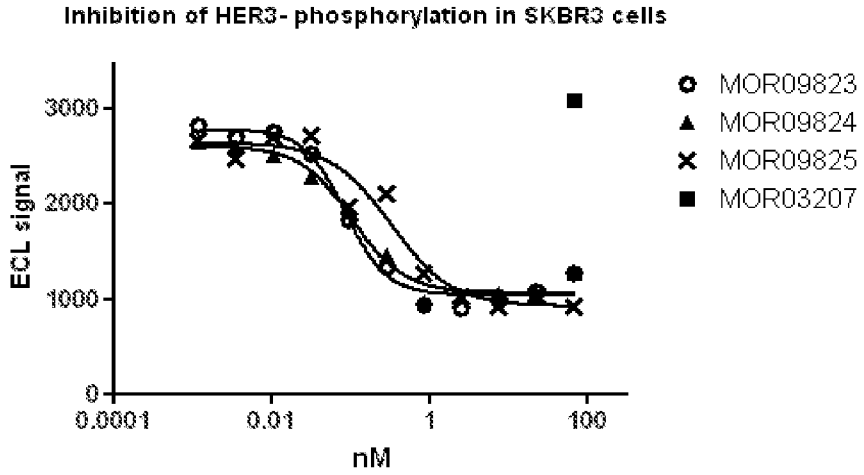

Inhibition of HER3- phosphorylation in SKBR3 cells
ECL signal
3000
2000
1000
0
0.0001
0.01
1
100
nM
MOR09823
MOR09824
MOR09825
MOR03207

Fig. 7A

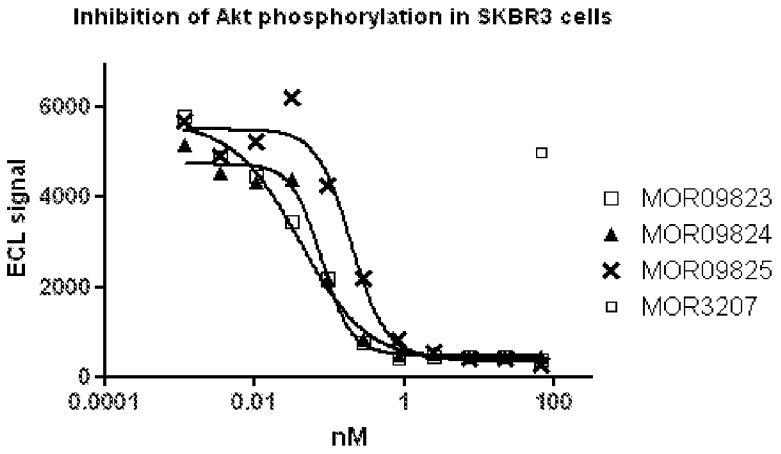

Inhibition of Akt phosphorylation in SKBR3 cells
ECL signal
6000
4000
2000
0
0.0001
0.01
1
100
nM
MOR09823
MOR09824
MOR09825
MOR3207

Fig. 7B

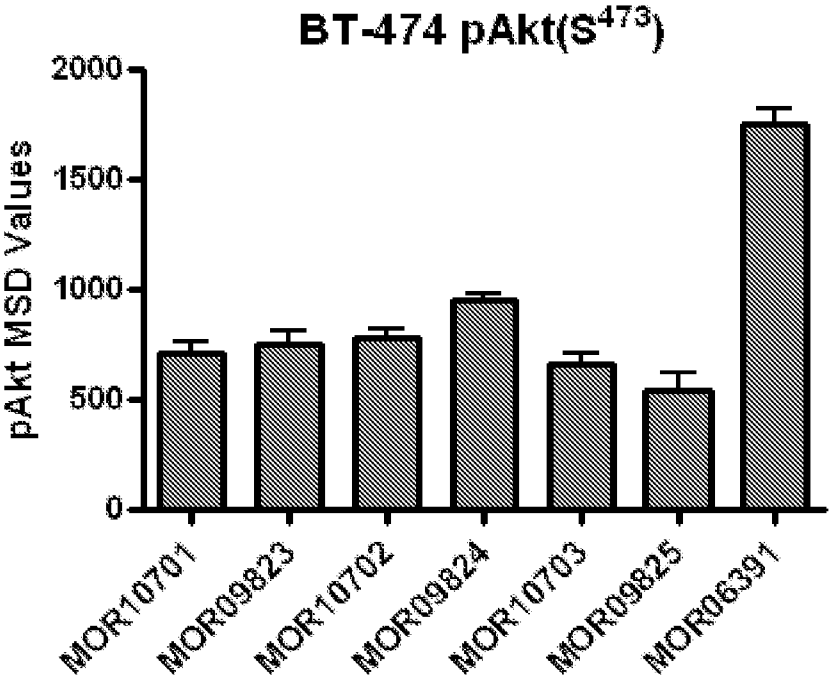

BT-474 pAkt(S473)
pAkt MSD Values
2000
1500
1000
500
0
MOR10701
MOR09823
MOR10702
MOR09824
MOR10703
MOR09825
MOR06391

Fig. 8A

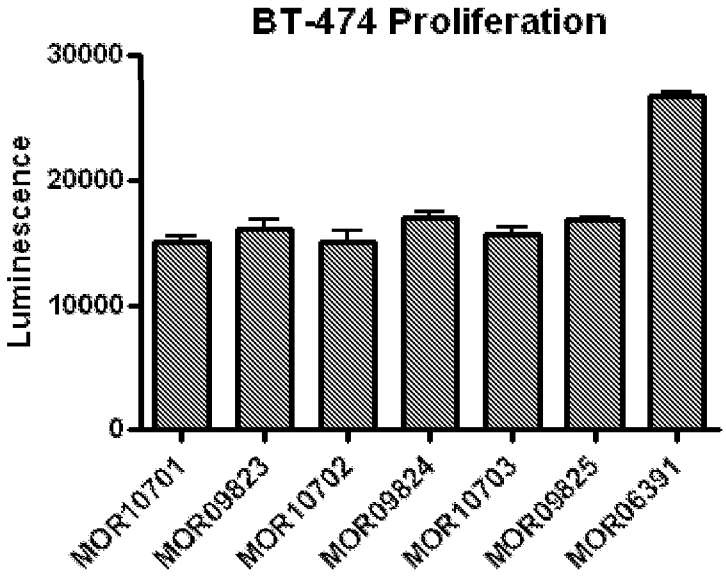
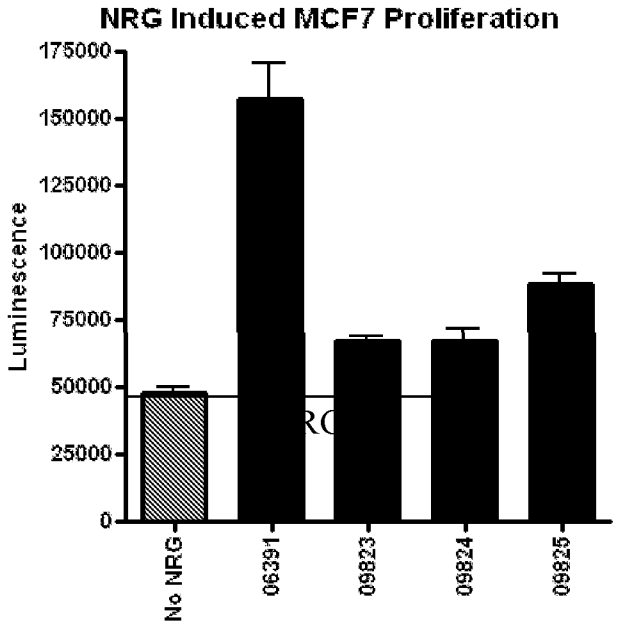

BT-474 Proliferation
Luminescence
30000
20000
10000
0
MOR10701
MOR09823
MOR10702
MOR09824
MOR10703
MOR09825
MOR06391

Fig. 8B


NRG Induced MCF7 Proliferation
Luminescence
175000
150000
125000
100000
75000
50000
25000
0
No NRG
06391
09823
09824
09825

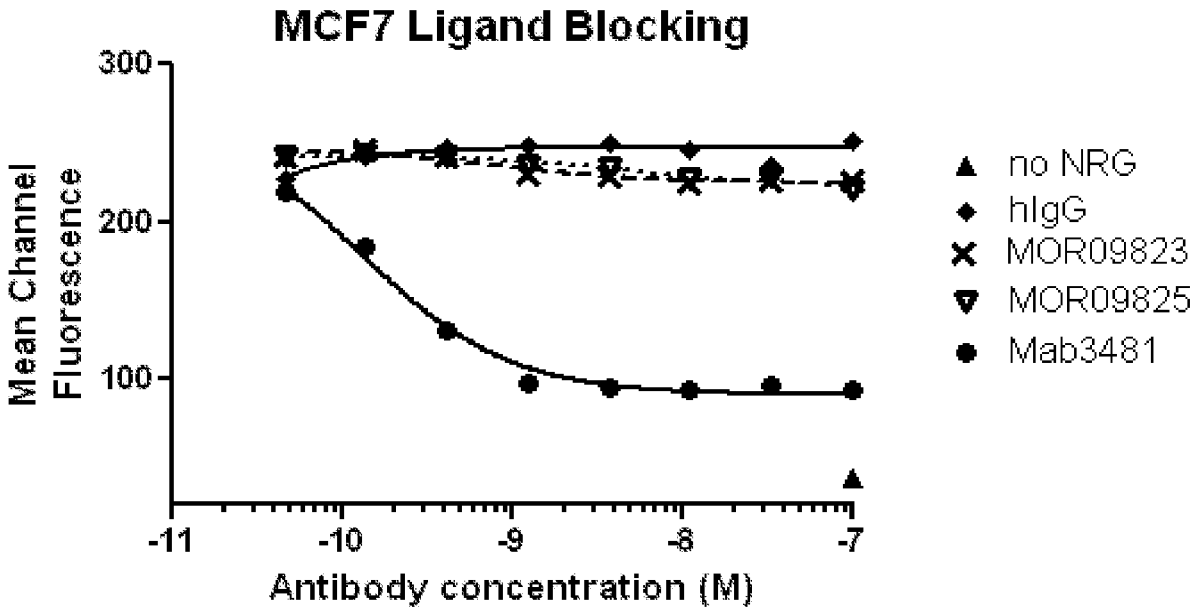

MCF7 Ligand Blocking
Mean Channel Fluorescence
300
200
100
-11
-10
-9
-8
-7
Antibody concentration (M)
no NRG
hIgG
MOR09823
MOR09825
Mab3481

Fig. 9

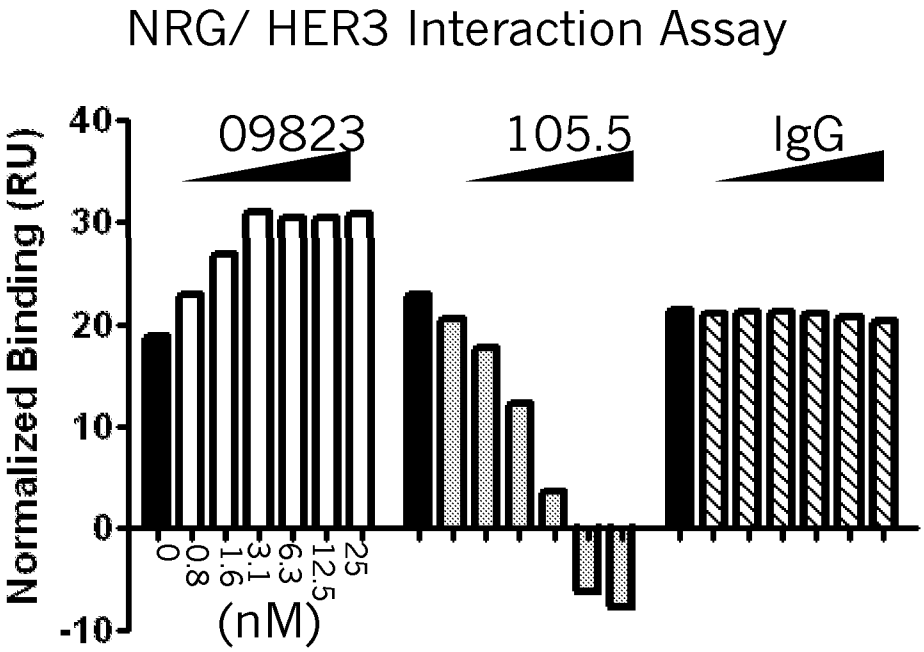
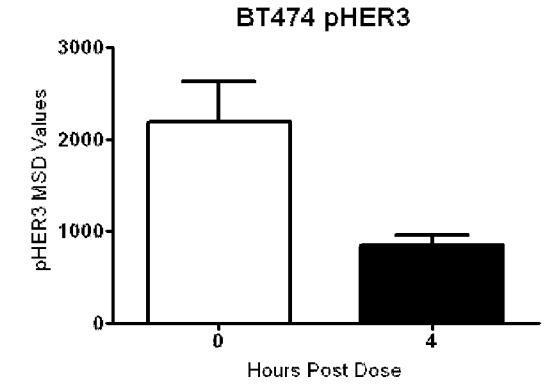

NRG/ HER3 Interaction Assay
09823
105.5
IgG
Normalized Binding (RU)
40
30
20
10
0
-10
0
0.8
1.6
3.1
6.3
12.5
25
(nM)

Fig. 10

Fig. 11A

MOR0923 treated BT474 xenografts



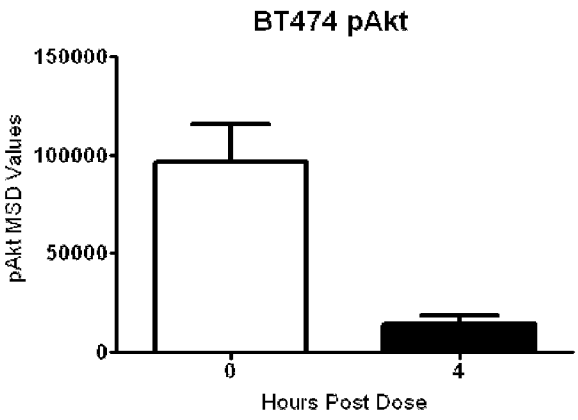
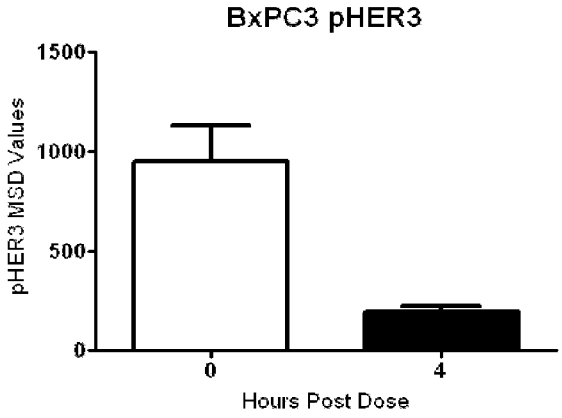


Fig. 11B

MOR09823 treated BxPC3 xenografts



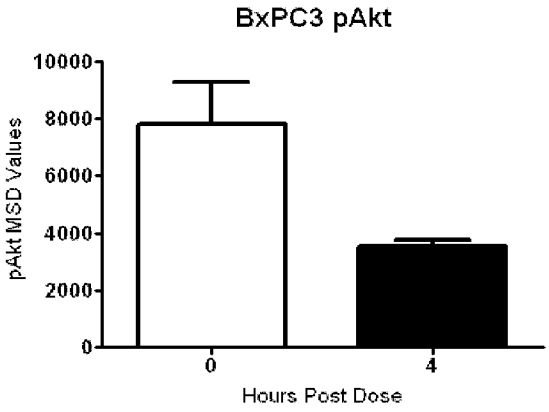


Fig. 12A

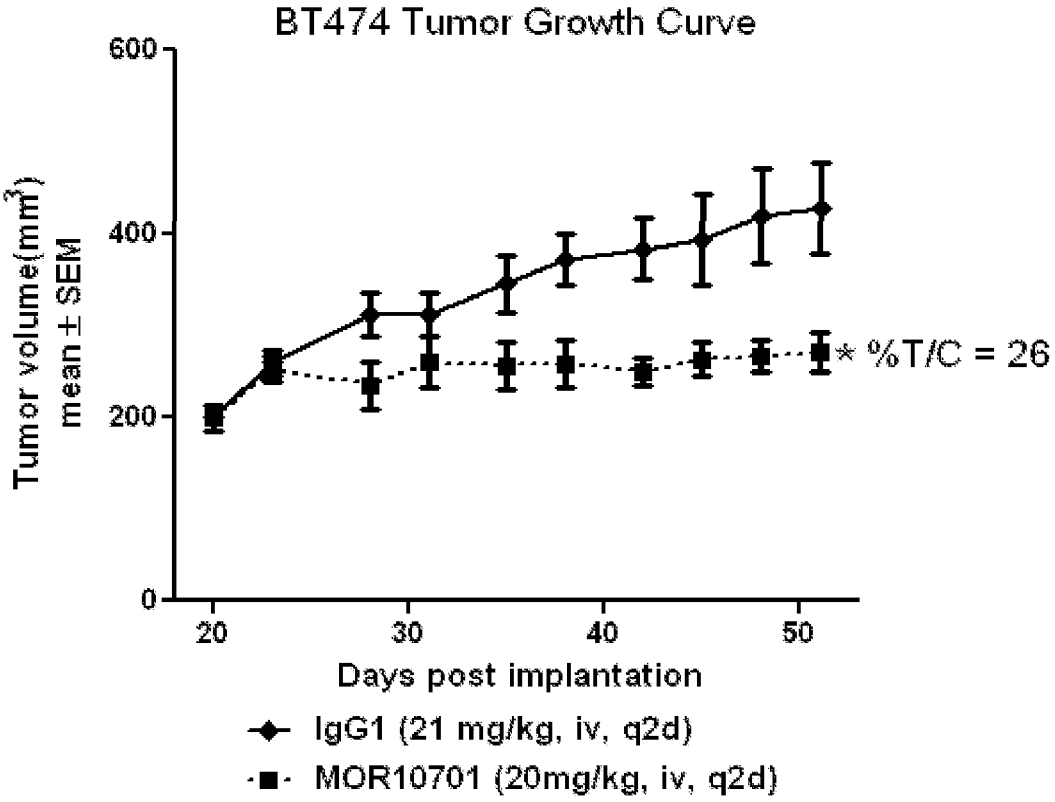
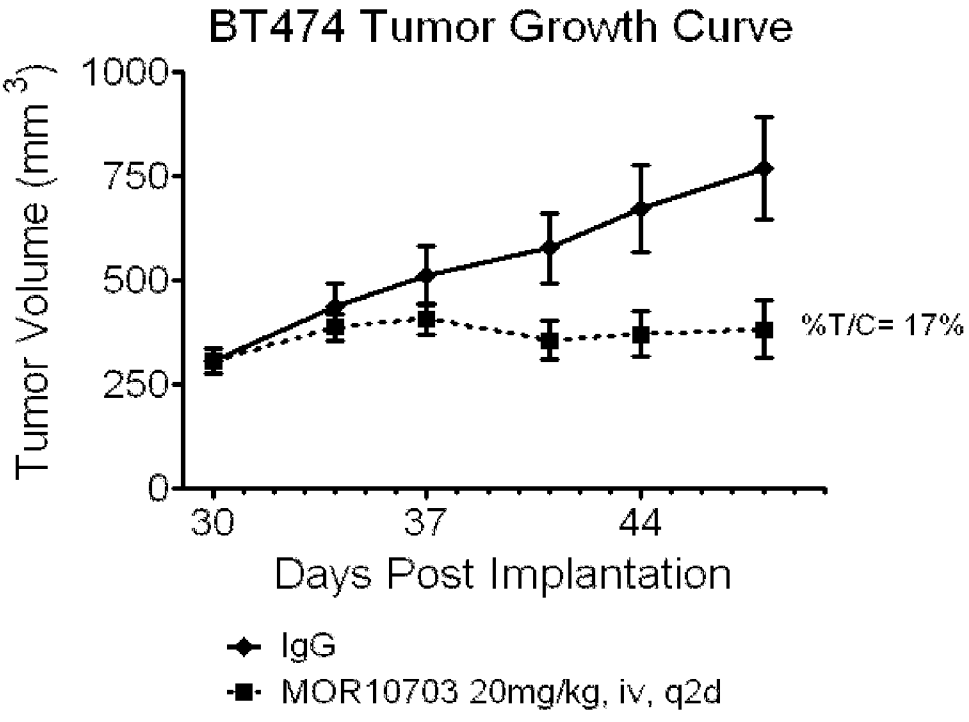


Fig. 12B



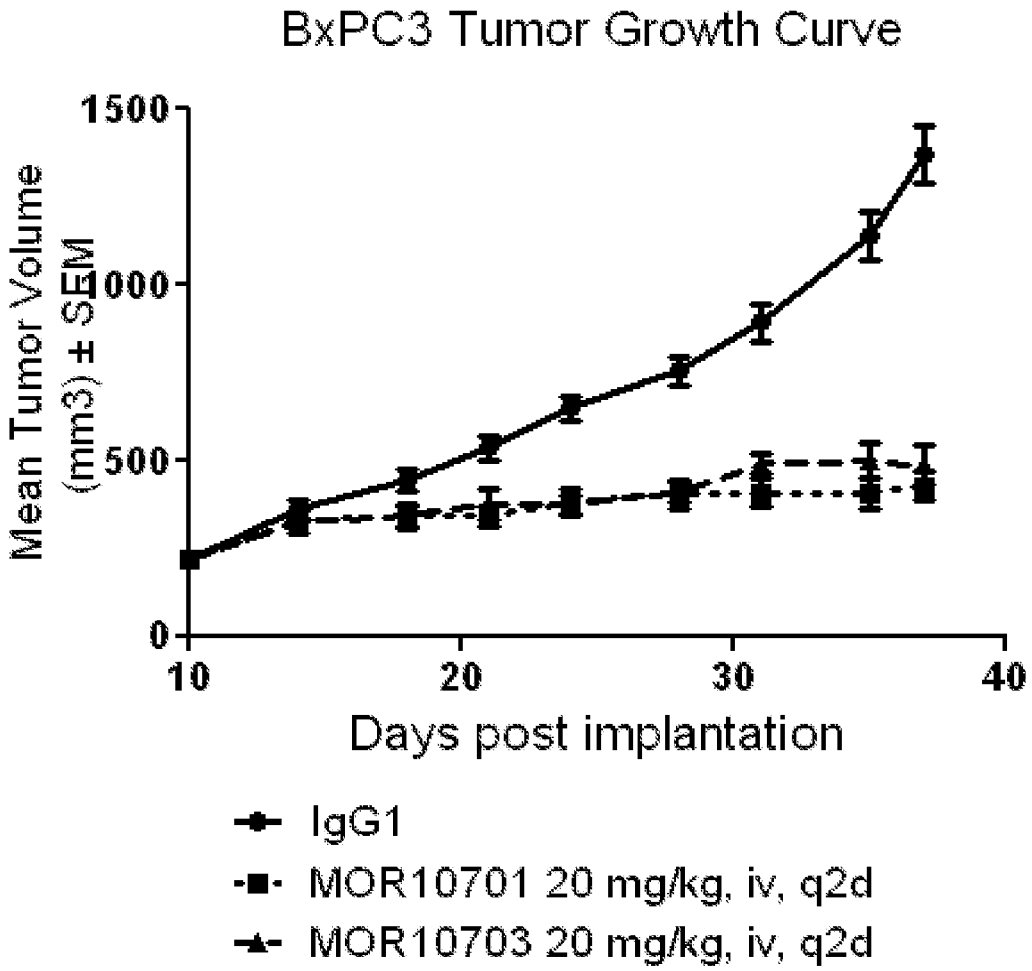

BxPC3 Tumor Growth Curve
Mean Tumor Volume (mm3) ± SEM
1500
1000
500
0
10
20
30
40
Days post implantation
IgG1
MOR10701 20 mg/kg, iv, q2d
MOR10703 20 mg/kg, iv, q2d

Fig. 13

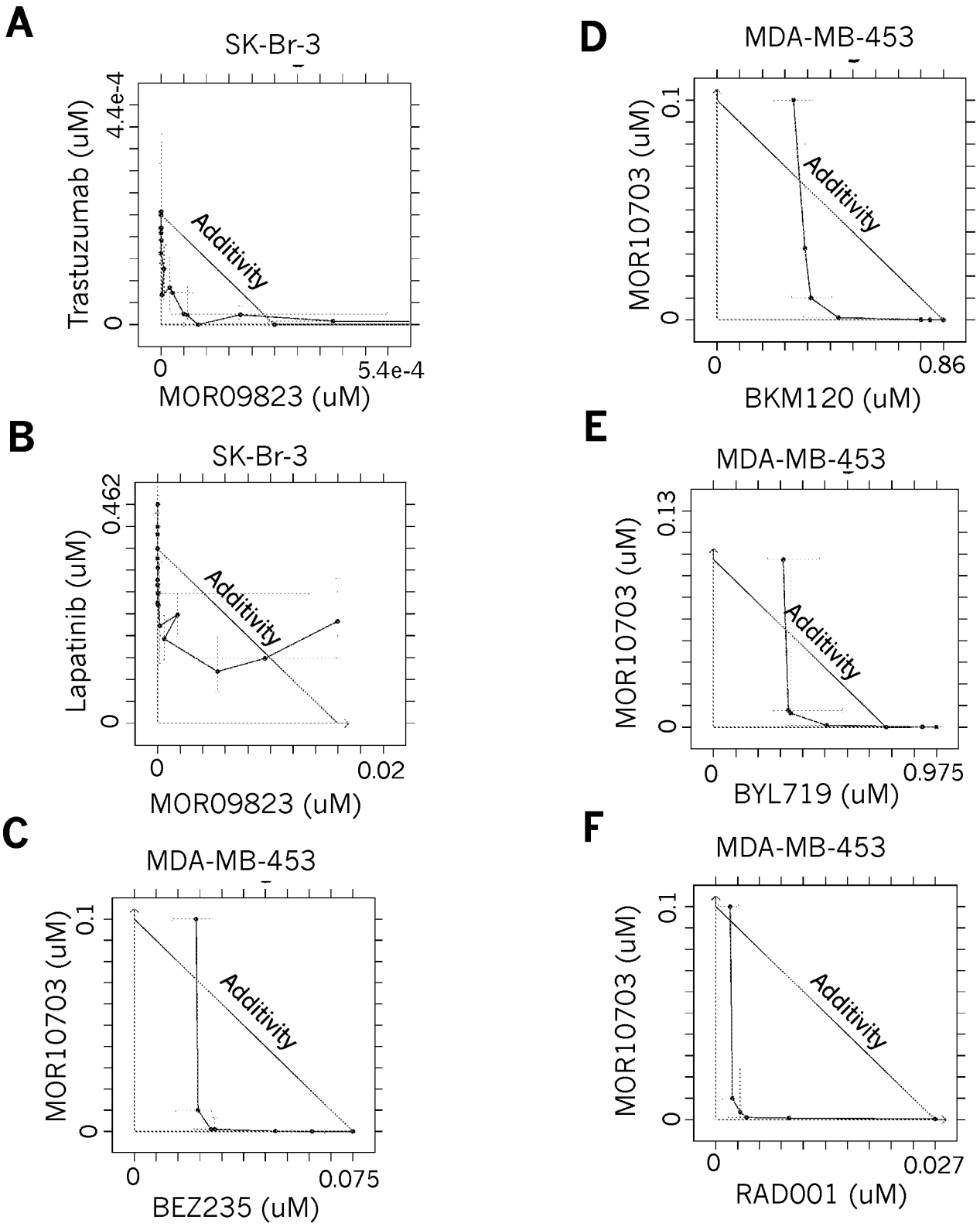
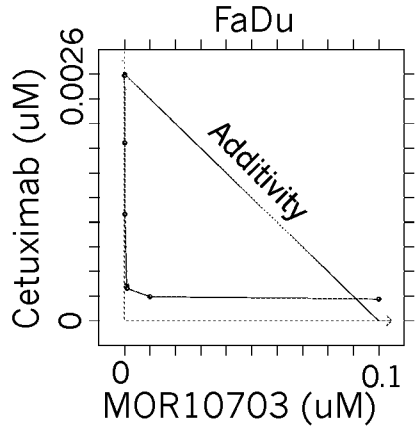

A
SK-Br-3
Trastuzumab (uM)
4.4e-4
0
0
5.4e-4
MOR09823 (uM)
Additivity
B
SK-Br-3
Lapatinib (uM)
0.462
0
0
0.02
MOR09823 (uM)
Additivity
C
MDA-MB-453
MOR10703 (uM)
0.1
0
0
0.075
BEZ235 (uM)
Additivity
D
MDA-MB-453
MOR10703 (uM)
0.1
0
0
0.86
BKM120 (uM)
Additivity
E
MDA-MB-453
MOR10703 (uM)
0.13
0
0
0.975
BYL719 (uM)
Additivity
F
MDA-MB-453
MOR10703 (uM)
0.1
0
0
0.027
RAD001 (uM)
Additivity

Fig. 14

G



H

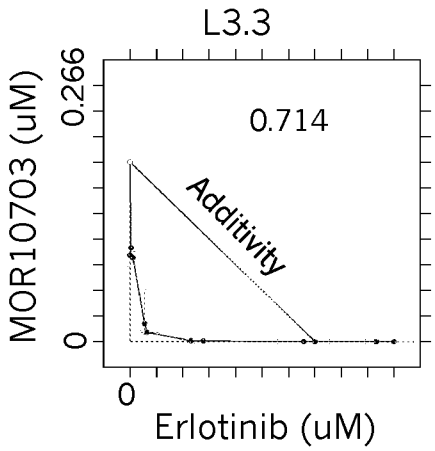
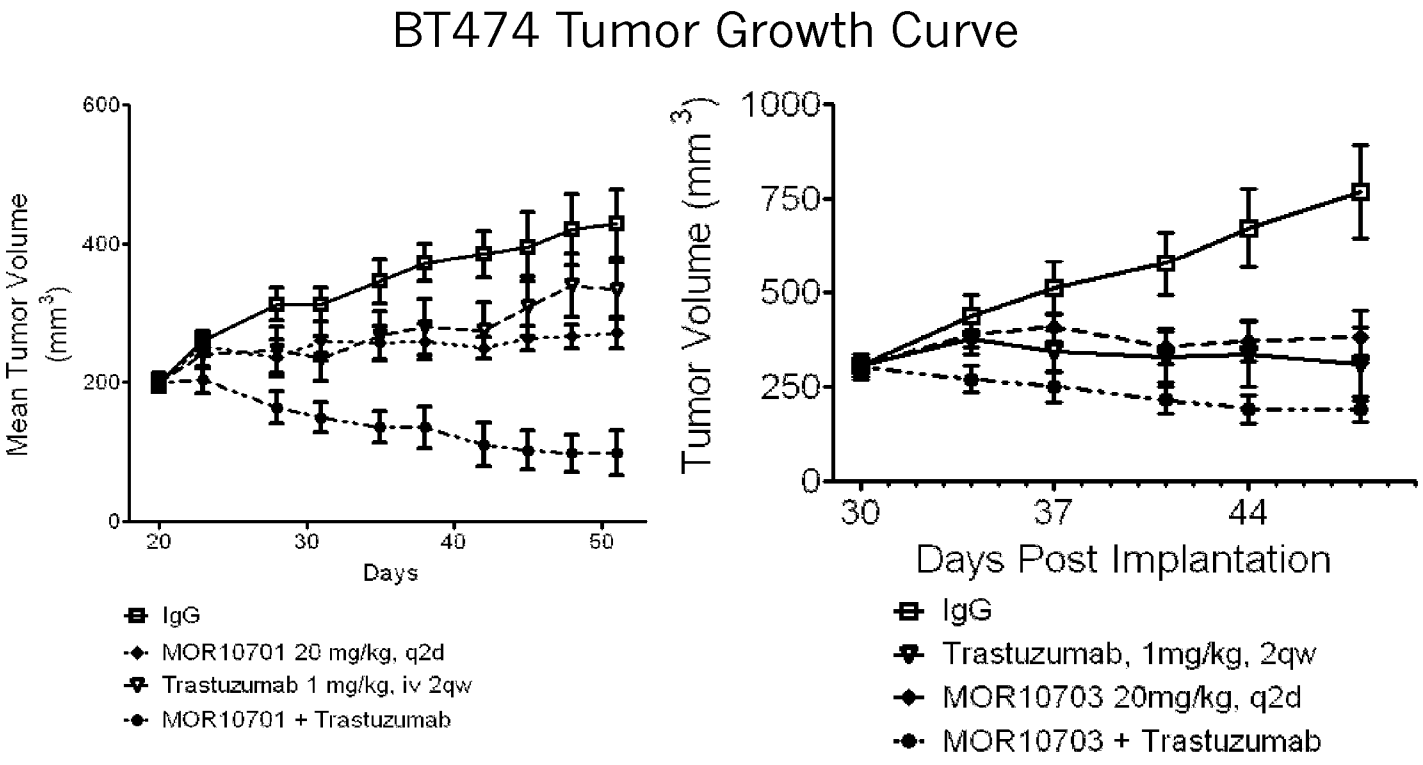


Fig. 14 (cont.)

Fig. 15A



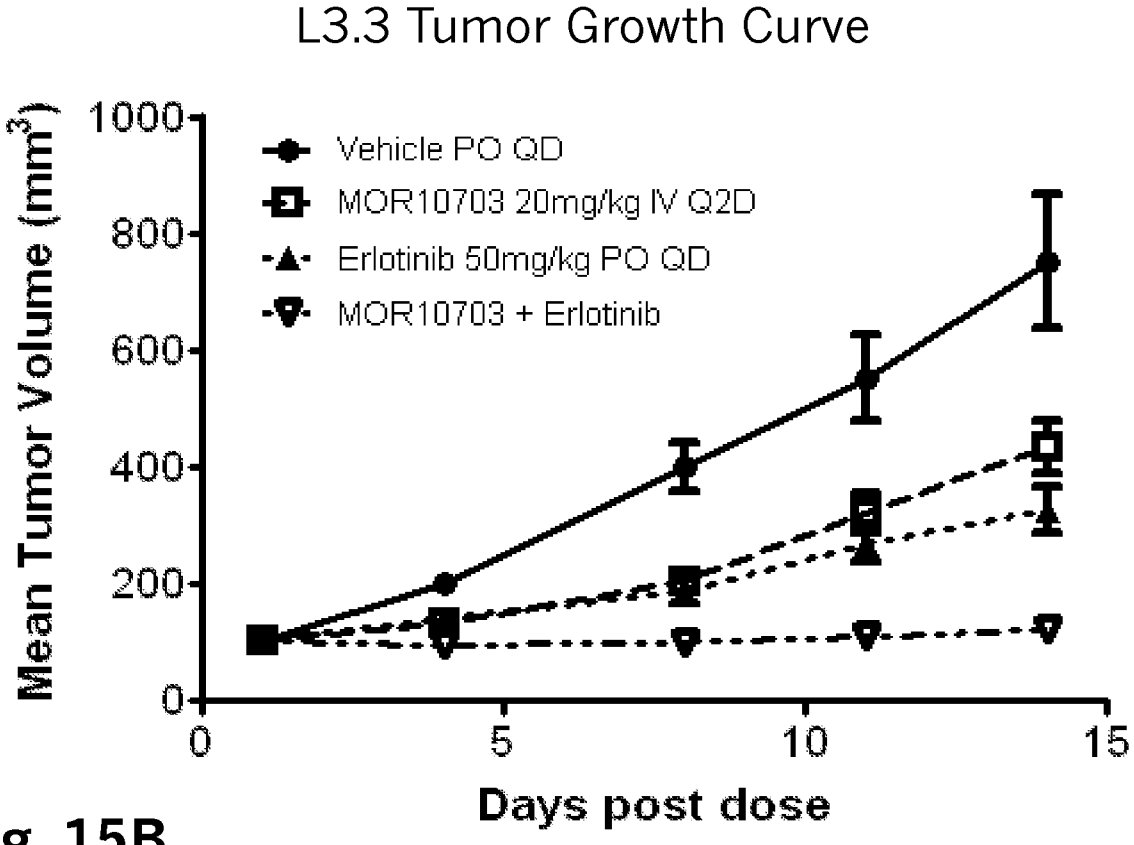


Fig. 15B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/064407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/32 A61K39/395 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/077028 A2 (U3 PHARMA AG [DE]; AMGEN INC [US]; ROTHE MIKE [DE]; TREDER MARTIN [DE]) 12 July 2007 (2007-07-12) the whole document, especially page 14, line 22 - page 15, line 14; examples 8, 11, 13-25; table 4 -----	1-171
X	WO 2006/087637 A2 (HELLENIC PASTEUR INST [GR]; MAMALAKI AVGI [GR]; BELIMEZI MARIA [GR]; P) 24 August 2006 (2006-08-24) the whole document, especially page 3, lines 16-28; page 50, lines 11-21; page 51, line 24 - page 52, line 5; page 54, lines 6-20 ----- -/--	1,2,6, 115

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
27 October 2011	09/11/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bayer, Annette

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/019290 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; CARTILAGE SUE [GB]; DONG JIANYING [US]) 14 February 2008 (2008-02-14) the whole document, especially examples 4, 6, 9-13; paragraphs [0227]-[0230]	1,2,6, 115-118
A	FRANKLIN M C ET AL: "Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex", CANCER CELL, CELL PRESS, US, vol. 5, no. 4, 1 April 2004 (2004-04-01), pages 317-328, XP002372929, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/S1535-6108(04)00083-2 the whole document	1-171
A	CHO HYUN-SOO ET AL: "Structure of the extracellular region of HER3 reveals an interdomain tether", SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 297, no. 5585, 23 August 2002 (2002-08-23), pages 1330-1333, XP002662196, ISSN: 0036-8075 the whole document	1-171
A	BURGESS A W ET AL: "An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors", MOLECULAR CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 12, no. 3, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 541-552, XP002396190, ISSN: 1097-2765, DOI: 10.1016/S1097-2765(03)00350-2 the whole document, especially page 549, last full paragraph - page 550, second full paragraph	1-171
A	KANI KIAN ET AL: "The extracellular domains of ErbB3 retain high ligand binding affinity at endosome pH and in the locked conformation", BIOCHEMISTRY, vol. 44, no. 48, December 2005 (2005-12), pages 15842-15857, XP002662197, ISSN: 0006-2960 the whole document	1-171

-/--

1

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MCKAY BROWN ET AL: "Tolerance to single, but not multiple, amino acid replacements in antibody V-H CDR2: A means of minimizing B cell wastage from somatic hypermutation?", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 156, no. 9, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 3285-3291, XP002649029, ISSN: 0022-1767 the whole document -----	66-90,92

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/064407

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007077028 A2	12-07-2007	AR 056857 A1	24-10-2007
		AU 2006332065 A1	12-07-2007
		CA 2633222 A1	12-07-2007
		CN 101365723 A	11-02-2009
		CN 102174105 A	07-09-2011
		EA 200801621 A1	30-12-2008
		EP 1984402 A2	29-10-2008
		JP 2009521913 A	11-06-2009
		KR 20080099235 A	12-11-2008
		TW 200804420 A	16-01-2008
		US 2008124345 A1	29-05-2008
		US 2010183631 A1	22-07-2010
		WO 2007077028 A2	12-07-2007
		ZA 200805474 A	27-05-2009
WO 2006087637 A2	24-08-2006	AU 2006215307 A1	24-08-2006
		CA 2598535 A1	24-08-2006
		EP 1891115 A2	27-02-2008
		JP 2008529549 A	07-08-2008
		KR 20070115996 A	06-12-2007
		US 2010047230 A1	25-02-2010
		WO 2006087637 A2	24-08-2006
WO 2008019290 A2	14-02-2008	AU 2007281774 A1	14-02-2008
		CA 2659631 A1	14-02-2008
		CN 101522717 A	02-09-2009
		EP 2054444 A2	06-05-2009
		JP 2009545325 A	24-12-2009
		KR 20090058512 A	09-06-2009
		RU 2009107494 A	10-09-2010
		US 2010158926 A1	24-06-2010
		WO 2008019290 A2	14-02-2008
		ZA 200900753 A	29-09-2010

ANTICUERPOS PARA EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO 3 (HER3)

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad para la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 61/375,408, presentada el 20 de agosto de 2010, cuyo contenido se incluye en su totalidad.

Campo de la Invención

Esta invención se refiere, en términos generales, a anticuerpos o fragmentos de los mismos que interactúan con la familia de receptores HER, por ejemplo, el receptor HER3. En particular, se refiere a anticuerpos o fragmentos de los mismos que reconocen un epítopo conformacional del receptor HER (por ejemplo, HER3), el cual comprende residuos a partir de ambos dominios 2 y 4 que dan como resultado la inhibición de la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. La invención también se refiere a anticuerpos y fragmentos de los mismos que se enlazan a los receptores HER (por ejemplo, el receptor HER3) de una manera concurrente con un ligando (por ejemplo, neurregulina), mientras que previenen la activación de la transducción de señales inducida por el ligando.

Antecedentes de la Invención

El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 3 (ErbB3, también conocido como HER3) es una cinasa de proteína

tirosina receptora y pertenece a la subfamilia de cinasas de proteína tirosina receptoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que también incluye EGFR (HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2, Neu), y HER4 (ErbB4) (Plowman y colaboradores (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 87: 4905-4909; Kraus y colaboradores (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 86: 9193-9197; y Kraus y colaboradores (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 90: 2900-2904). Como el receptor del factor de crecimiento epidérmico prototípico, el receptor HER3 transmembrana consiste en un dominio de enlace a ligando extracelular (ECD), un dominio de dimerización dentro del dominio de enlace a ligando extracelular (ECD), un dominio transmembrana, un dominio de tipo cinasa de proteína tirosina intracelular (TKD), y un dominio de fosforilación C-terminal. A diferencia de los otros miembros de la familia HER, el dominio de cinasa de HER3 exhibe una actividad de cinasa intrínseca muy baja.

Los ligandos neurregulina 1 (NRG) o neurregulina 2 se enlazan al dominio extracelular de HER3 y activan la senda de señalización mediada por el receptor mediante la promoción de la dimerización con otros compañeros de dimerización, tales como HER2. La heterodimerización da como resultado la activación y transfosforilación del dominio intracelular de HER3, y es un medio no solamente para la diversificación de la señal, sino también para la amplificación de la señal. En adición, la heterodimerización de HER3 también se puede presentar en ausencia de ligandos activadores, y esto se denomina comúnmente como activación de HER3

independiente del ligando. Por ejemplo, cuando HER2 se expresa en altos niveles como un resultado de la amplificación genética (por ejemplo, en cáncer de mama, pulmón, ovario o gástrico), se pueden formar dímeros de HER2/HER3 espontáneos. En esta situación, el HER2/HER3 se considera como el dímero de señalización de ErbB más activo y, por consiguiente, es altamente transformante.

Se ha encontrado un aumento de HER3 en varios tipos de cáncer, tales como cánceres de mama, de pulmón, gastrointestinal y pancreático. Es interesante que se ha demostrado una correlación entre la expresión de HER2/HER3 y el progreso desde una etapa no invasiva hasta una etapa invasiva (Alimandi y colaboradores (1995) Oncogene 10: 1813-1821; DeFazio y colaboradores (2000) Cancer 87: 487-498; Naidu y colaboradores (1988) Br. J. Cancer 78: 1385-1390). De conformidad con lo anterior, se necesitan agentes que interfieran con la señalización mediada por HER3.

Breve Descripción de la Invención

La invención se basa en el descubrimiento de proteínas que se enlazan a antígeno (por ejemplo, anticuerpos o fragmentos de los mismos) que se enlazan a un epítopo conformacional del receptor HER3, el cual comprende residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3. Este enlace de los anticuerpos o fragmentos de los mismos con el dominio 2 y el dominio 4 estabiliza el receptor HER3 en una conformación inactiva o cerrada, de tal manera que se inhiba la activación de HER3. De una manera sorprendente, el enlace de los anticuerpos o fragmentos de los

mismos con este epítopo conformacional bloquea las sendas de señalización de HER3 tanto dependiente del ligando (por ejemplo, neurregulina), como independiente del ligando. Adicionalmente, la inhibición de la señalización inducida por el ligando mediada por el anticuerpo se presenta sin bloquear el enlace del ligando (es decir, tanto el ligando como el anticuerpo pueden enlazarse a HER3) presumiblemente debido a que HER3 no puede experimentar las reconfiguraciones conformacionales requeridas para la activación.

De conformidad con lo anterior, en un aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que se enlaza a un estado inactivo de un receptor HER, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER en un estado inactivo.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al estado inactivo del receptor HER. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al estado activo del receptor HER y lo impulsa hasta el estado

inactivo. En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER en el estado inactivo. El receptor HER se selecciona a partir del grupo que consiste en HER1, HER2, HER3 y HER4. El anticuerpo se selecciona a partir del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, y un anticuerpo sintético.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER, en donde el enlace del anticuerpo estabiliza el receptor HER en un estado inactivo, y en donde se puede enlazar un ligando de HER de una manera concurrente a un sitio de enlace de ligando sobre el receptor HER. En una modalidad, el enlace del ligando de HER al sitio de enlace de ligando fracasa para inducir un cambio conformacional en el receptor HER hasta un estado activo. En otra modalidad, el enlace del ligando de HER al sitio de enlace de ligando fracasa para activar la transducción de señales.

En una modalidad, el ligando de HER se selecciona a partir del grupo que consiste en neurregulina 1 (NRG), neurregulina 2, neurregulina 3, neurregulina 4, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, epirregulina, factor de crecimiento epidérmico, anfirregulina, y factor de crecimiento transformante-alfa.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado

o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER, en donde el enlace del anticuerpo estabiliza el receptor HER en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER fracasa para dimerizarse con un co-receptor para formar un complejo de receptor-receptor. El fracaso para formar un complejo de receptor-receptor impide la activación de la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER, en donde el enlace del anticuerpo con el receptor HER permite la dimerización con un co-receptor para formar un complejo de receptor-receptor inactivo. La formación del complejo de receptor-receptor inactivo impide la activación de la transducción de señales independiente del ligando.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que se enlaza a una conformación inactiva de un receptor HER3, en donde el anticuerpo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al estado inactivo del receptor HER3. En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en el estado inactivo. El anticuerpo se selecciona a partir del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, y un anticuerpo sintético.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, en donde el enlace del anticuerpo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo, y en donde se puede enlazar un ligando de HER3 de una manera concurrente a un sitio de enlace de ligando sobre el receptor HER3. En una modalidad, el enlace del ligando de HER3 al sitio de enlace de ligando fracasa para inducir un cambio conformacional en el receptor HER3 hasta un estado activo. En otra modalidad, el enlace del ligando de HER3 al sitio de enlace de ligando fracasa para activar la

transducción de señales. En una modalidad, el ligando de HER3 se selecciona a partir del grupo que consiste en neurregulina 1 (NRG), neurregulina 2, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, y epirregulina.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al estado inactivo del receptor HER3. En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que se enlaza a un epítopo conformacional del receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, en donde dominio 2 comprende un ciclo de dimerización, y en donde el anticuerpo o el fragmento bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo. En una modalidad, el epítopo conformacional

comprende los residuos de aminoácidos 265-277, 315 (del dominio 2), 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) o un subconjunto de los mismos. En una modalidad, la VH del anticuerpo o del fragmento del mismo se enlaza a cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. En una modalidad, la VL del anticuerpo o del fragmento del mismo se enlaza a cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un primer receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del primer receptor HER, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al primer receptor HER en ausencia de un ligando de receptor HER reduce la formación de un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER independiente del ligando en una célula que exprese el primer receptor HER y el segundo receptor HER. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el primer receptor HER en un estado inactivo, de tal manera que el primer receptor HER fracasa para dimerizarse con el segundo receptor HER para formar un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo

receptor HER. En una modalidad, el fracaso para formar un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER impide la activación de la transducción de señales. En una modalidad, el primer HER se selecciona a partir del grupo que consiste en HER1, HER2, HER3, y HER4. En una modalidad, el segundo HER se selecciona a partir del grupo que consiste en HER1, HER2, HER3, y HER4.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional del receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al receptor HER3 en ausencia de un ligando de HER3 reduce la formación de un complejo de proteína de HER2-HER3 independiente del ligando en una célula que exprese HER2 y HER3. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER3 fracasa para dimerizarse con el receptor HER2 para formar un complejo de proteína de HER2-HER3. En una modalidad, el fracaso para formar un complejo de proteína de HER2-HER3 impide la activación de la transducción de señales. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en el estado inactivo, de tal manera que el receptor HER3 todavía puede dimerizarse con HER2 pero forma un complejo de proteína de HER2-HER3 inactivo. En una modalidad, la formación de un complejo

de proteína de HER2-HER3 inactivo impide la activación de la transducción de señales.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional del primer receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del primer receptor HER, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al primer receptor HER en la presencia de un ligando de HER reduce la formación de un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER dependiente del ligando en una célula que exprese el primer receptor HER y el segundo receptor HER. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el primer receptor HER en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER fracasa para dimerizarse con el segundo receptor HER en la presencia de un primer ligando de HER para formar un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER. En una modalidad, el fracaso para formar un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER impide la activación de la transducción de señales. En una modalidad, el ligando de HER se selecciona a partir del grupo que consiste en neurregulina 1 (NRG), neurregulina 2, neurregulina 3, neurregulina 4, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, epirregulina, factor de crecimiento epidérmico, anfirregulina, y factor de crecimiento transformante-alfa. En una modalidad, el primer HER se selecciona a

partir del grupo que consiste en HER1, HER2, HER3, y HER4. En una modalidad, el segundo HER se selecciona a partir del grupo que consiste en HER1, HER2, HER3, y HER4.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional del receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al receptor HER3 en la presencia de un ligando de HER3 reduce la formación de un complejo de proteína de HER2-HER3 dependiente del ligando en una célula que exprese HER2 y HER3. El ligando se selecciona a partir del grupo que consiste en neurregulina 1 (NRG) y neurregulina 2. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER3 fracasa para dimerizarse con el receptor HER2 en la presencia de un ligando de HER3 para formar un complejo de proteína de HER2-HER3. En una modalidad, el fracaso para formar un complejo de proteína de HER2-HER3 impide la activación de la transducción de señales.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional del receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo inhibe la fosforilación de HER3, como se evalúa mediante el ensayo de

fosforilación independiente del ligando de HER3. En una modalidad, el ensayo de fosforilación independiente del ligando de HER3 utiliza células amplificadas por HER2, en donde las células amplificadas por HER2 son células SK-Br-3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional del receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo inhibe la fosforilación de HER3, como se evalúa mediante el ensayo de fosforilación dependiente del ligando de HER3. En una modalidad, el ensayo de fosforilación dependiente del ligando de HER3 utiliza células MCF7 estimuladas con neurregulina (NRG).

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para un receptor HER3, que tiene una disociación (K_D) de cuando menos 1 x 10^7 M^{-1}, 10^8 M^{-1}, 10^9 M^{-1}, 10^{10} M^{-1}, 10^{11} M^{-1}, 10^{12} M^{-1}, 10^{13} M^{-1}. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo inhibe la fosforilación de HER3, como se mide mediante el enlace *in vitro* al HER3 humano en un ensayo de fosforilación seleccionado a partir del grupo que consiste en fosfo-HER3 y fosfo-Akt.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, que compite cruzadamente con un anticuerpo descrito en la Tabla 1; un anticuerpo o un fragmento del mismo que interactúa con (por

ejemplo, mediante enlace, impedimento estérico, estabilización/ desestabilización, distribución espacial) el mismo epítopo que un anticuerpo descrito en la Tabla 1. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un anticuerpo monoclonal. En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un anticuerpo humano o humanizado. En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un anticuerpo quimérico. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo comprende una región constante de cadena pesada humana y una región constante de cadena ligera humana. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un anticuerpo de una sola cadena. En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un fragmento Fab. En todavía otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un scFv. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza tanto al HER3 humano como al HER3 de cinomolgo. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo es un isotipo de IgG. En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo comprende una estructura en donde se han sustituido aminoácidos en la estructura del anticuerpo a partir de las secuencias VH o VL de la línea germinal humana respectivas.

En un aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para HER3, el cual comprende 1, 2, 3, 4, 5, o 6 regiones determinantes de complementariedad (CDRs) calculadas por Kabat o Chotia de cualquiera de los anticuerpos de la Tabla 1.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, el cual comprende una CDR3 de cadena pesada seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 346, y SEQ ID NO: 364.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 15 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 14, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 33 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 32, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 51 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 50, o una secuencia de aminoácidos con

el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 69 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 68, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 87 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 86, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 105 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 104, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 123 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 122, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 141 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 140, o una secuencia de aminoácidos con

el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 159 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 158, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 177 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 176, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 195 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 194, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 213 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 212, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 231 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 230, o una secuencia de aminoácidos con

el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 249 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 248, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 267 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 266, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 285 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 284, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 303 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 302, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 321 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 320, o una secuencia de aminoácidos con

el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 339 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 338, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 357 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 356, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 375 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 374, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una secuencia de cadena pesada variable que tiene la SEQ ID NO: 493.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una secuencia de cadena ligera variable que tiene la SEQ ID NO: 494.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una secuencia de cadena pesada variable que tiene la SEQ ID NO: 493 y una

secuencia de cadena ligera variable que tiene la SEQ ID NO: 494.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo para el receptor HER3 con una región variable de cadena pesada variante que comprende las CDR1, CDR2, y CDR3, en donde la variante tiene cuando menos de uno a cuatro cambios de aminoácidos en una de las CDR1, CDR2, o CDR3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 2; CDR2 de la SEQ ID NO: 3; CDR3 de la SEQ ID NO: 4; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 5; CDR2 de la SEQ ID NO: 6; y CDR3 de la SEQ ID NO: 7.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 20; CDR2 de la SEQ ID NO: 21; CDR3 de la SEQ ID NO: 22; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 23; CDR2 de la SEQ ID NO: 24; y CDR3 de la SEQ ID NO: 25.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 38; CDR2 de la SEQ ID NO: 39; CDR3 de la SEQ ID NO: 40; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 41; CDR2 de la SEQ ID NO: 42; y CDR3 de la SEQ ID NO: 43.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado

o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 56; CDR2 de la SEQ ID NO: 57; CDR3 de la SEQ ID NO: 58; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 59; CDR2 de la SEQ ID NO: 60; y CDR3 de la SEQ ID NO: 61.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 74; CDR2 de la SEQ ID NO: 75; CDR3 de la SEQ ID NO: 76; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 77; CDR2 de la SEQ ID NO: 78; y CDR3 de la SEQ ID NO: 79.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 92; CDR2 de la SEQ ID NO: 93; CDR3 de la SEQ ID NO: 94; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 95; CDR2 de la SEQ ID NO: 96; y CDR3 de la SEQ ID NO: 97.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 110; CDR2 de la SEQ ID NO: 111; CDR3 de la SEQ ID NO: 112; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 113; CDR2 de la SEQ ID NO: 114; y CDR3 de la SEQ ID NO: 115.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable

de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 128; CDR2 de la SEQ ID NO: 129; CDR3 de la SEQ ID NO: 130; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 131; CDR2 de la SEQ ID NO: 132; y CDR3 de la SEQ ID NO: 133.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 146; CDR2 de la SEQ ID NO: 147; CDR3 de la SEQ ID NO: 148; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 149; CDR2 de la SEQ ID NO: 150; y CDR3 de la SEQ ID NO: 151.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 164; CDR2 de la SEQ ID NO: 165; CDR3 de la SEQ ID NO: 166; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 167; CDR2 de la SEQ ID NO: 168; y CDR3 de la SEQ ID NO: 169.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 182; CDR2 de la SEQ ID NO: 183; CDR3 de la SEQ ID NO: 184; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 185; CDR2 de la SEQ ID NO: 186; y CDR3 de la SEQ ID NO: 187.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 200; CDR2 de la SEQ ID

NO: 201; CDR3 de la SEQ ID NO: 202; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 203; CDR2 de la SEQ ID NO: 204; y CDR3 de la SEQ ID NO: 205.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 218; CDR2 de la SEQ ID NO: 219; CDR3 de la SEQ ID NO: 220; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 221; CDR2 de la SEQ ID NO: 222; y CDR3 de la SEQ ID NO: 223.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 236; CDR2 de la SEQ ID NO: 237; CDR3 de la SEQ ID NO: 238; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 239; CDR2 de la SEQ ID NO: 240; y CDR3 de la SEQ ID NO: 241.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 254; CDR2 de la SEQ ID NO: 255; CDR3 de la SEQ ID NO: 256; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 257; CDR2 de la SEQ ID NO: 258; y CDR3 de la SEQ ID NO: 259.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 272; CDR2 de la SEQ ID NO: 273; CDR3 de la SEQ ID NO: 274; una región variable de

cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 275; CDR2 de la SEQ ID NO: 276; y CDR3 de la SEQ ID NO: 277.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 290; CDR2 de la SEQ ID NO: 291; CDR3 de la SEQ ID NO: 292; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 293; CDR2 de la SEQ ID NO: 294; y CDR3 de la SEQ ID NO: 295.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 308; CDR2 de la SEQ ID NO: 309; CDR3 de la SEQ ID NO: 310; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 311; CDR2 de la SEQ ID NO: 312; y CDR3 de la SEQ ID NO: 313.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 326; CDR2 de la SEQ ID NO: 327; CDR3 de la SEQ ID NO: 328; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 329; CDR2 de la SEQ ID NO: 330; y CDR3 de la SEQ ID NO: 331.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 344; CDR2 de la SEQ ID NO: 345; CDR3 de la SEQ ID NO: 346; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 347; CDR2 de la SEQ ID NO:

348; y CDR3 de la SEQ ID NO: 349.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo aislado o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 362; CDR2 de la SEQ ID NO: 363; CDR3 de la SEQ ID NO: 364; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 365; CDR2 de la SEQ ID NO: 366; y CDR3 de la SEQ ID NO: 367.

En una modalidad, el fragmento de un anticuerpo que se enlaza a HER3 se selecciona a partir del grupo que consiste en Fab, $F(ab_2)'$, $F(ab)_2'$, scFv, VHH, VH, VL, dAbs.

En otro aspecto, la invención pertenece a una composición farmacéutica, la cual comprende un anticuerpo o un fragmento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la composición farmacéutica comprende además un agente terapéutico adicional, tal como un anticuerpo, una molécula pequeña, un inhibidor de mTOR, o un inhibidor de cinasa PI3. En una modalidad, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de HER1 que incluye, pero no se limita a, Matuzumab (EMD72000), Erbitux®/Cetuximab, Vectibix®/Panitumumab, mAb 806, Nimotuzumab, Iressa®/Gefitinib, CI-1033 (PD183805), Lapatinib (GW-572016), Tykerb®/Ditosilato de Lapatinib, Tarceva®/Erlotinib HCL (OSI-774), PKI-166, y Tovok®.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de HER2 que incluye, pero no se limita a, Pertuzumab, Trastuzumab,

MM-111, neratinib, lapatinib o Ditosilato de Lapatinib/Tykerb®.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de HER3 que incluye, pero no se limita a, MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV-203 (Aveo), MEHD7945A (Genentech); moléculas pequeñas que inhiben HER3.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de HER4.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de cinasa PI3 que incluye, pero no se limita a, GDC 0941 BEZ235, BMK120 y BYL719.

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de la invención, y un inhibidor de mTOR que incluye, pero no se limita a, Temsirolimus/Torisel®, ridaforolimus/Deforolimus, AP23573, MK8669, everolimus/Affinitor®.

En otro aspecto, la invención pertenece a un método para el tratamiento de un cáncer, el cual comprende seleccionar un sujeto que tenga un cáncer que exprese HER3, administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que comprenda un anticuerpo o un fragmento del mismo seleccionado a partir de cualquiera de las reivindicaciones. En una modalidad, el sujeto es un ser humano.

En otro aspecto, la invención pertenece a un método para el tratamiento de un cáncer, el cual comprende seleccionar un sujeto

que tenga un cáncer que exprese HER3, administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que comprenda un anticuerpo o un fragmento del mismo seleccionado a partir de cualquiera de las reivindicaciones, en donde el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal, melanoma. En una modalidad, el cáncer es cáncer de mama.

En otro aspecto, la invención pertenece a un método para el tratamiento de un cáncer, el cual comprende seleccionar un sujeto que tenga un cáncer que exprese HER3, administrar a este sujeto una cantidad efectiva de una composición que comprenda una combinación de anticuerpos o fragmentos de los mismos que se dan a conocer en la Tabla 1 que se enlacen a HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un método para el tratamiento de un cáncer, el cual comprende seleccionar un sujeto que tenga un cáncer que exprese HER3, administrar a este sujeto una cantidad efectiva de una composición que comprenda un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlace a HER3 e inhiba la transducción de señales dependiente del ligando de HER3 y la

transducción de señales independiente del ligando.

En otro aspecto, la invención pertenece al uso de un anticuerpo o de un fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3, seleccionado a partir del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal, y melanoma.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 15 y la VL de la SEQ ID NO: 14, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 33 y la VL de la SEQ ID NO: 32, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una

senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 51 y la VL de la SEQ ID NO: 50, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 69 y la VL de la SEQ ID NO: 68, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 87 y la VL de la SEQ ID NO: 86, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 105 y la VL de la SEQ ID NO: 104, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de

HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 123 y la VL de la SEQ ID NO: 122, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 141 y la VL de la SEQ ID NO: 140, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 151 y la VL de la SEQ ID NO: 158, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 177 y la VL de la SEQ ID NO: 176, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 195 y la VL de la SEQ ID NO: 194, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 213 y la VL de la SEQ ID NO: 212, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 231 y la VL de la SEQ ID NO: 230, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 249 y la VL de la SEQ ID NO: 248, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que

tiene la VH de la SEQ ID NO: 267 y la VL de la SEQ ID NO: 266, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 285 y la VL de la SEQ ID NO: 284, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 303 y la VL de la SEQ ID NO: 302, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 321 y la VL de la SEQ ID NO: 320, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 339 y la VL de la SEQ ID NO: 338,

para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 357 y la VL de la SEQ ID NO: 356, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 375 y la VL de la SEQ ID NO: 374, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 15 y la VL de la SEQ ID NO: 14, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 33 y la VL de la SEQ ID NO: 32, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 51 y la VL de la SEQ ID NO: 50, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 69 y la VL de la SEQ ID NO: 68, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 87 y la VL de la SEQ ID NO: 86, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 105 y la VL de la SEQ ID NO: 104, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 123 y la VL de la SEQ ID NO: 122, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 141 y la VL de la SEQ ID NO: 140, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 159 y la VL de la SEQ ID NO: 158, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 177 y la VL de la SEQ ID NO: 176, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 195 y la VL de la SEQ ID NO: 194, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que

tiene la VH de la SEQ ID NO: 213 y la VL de la SEQ ID NO: 212, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 231 y la VL de la SEQ ID NO: 230, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 249 y la VL de la SEQ ID NO: 248, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 267 y la VL de la SEQ ID NO: 266, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 285 y la VL de la SEQ ID NO: 284, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 303 y la VL de la SEQ ID NO: 302, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 321 y la VL de la SEQ ID NO: 320, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 339 y la VL de la SEQ ID NO: 338, para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 357 y la VL de la SEQ ID NO: 356,

para utilizarse como un medicamento.

En otro aspecto, la invención pertenece a un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 375 y la VL de la SEQ ID NO: 374, para utilizarse como un medicamento.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1: Curvas de MOR10701 SET representativas obtenidas con HER3 humano, de ratón, de rata, y de cinomolgo.

Figura 2: Determinación de enlace de células SK-Br-3 mediante titulación FACS.

Figura 3: ELISA de enlace de dominio de HER3.

Figuras 4A, 4B y 4C: Mapeo de epítopo de intercambio de hidrógeno-deuterio. Figura 4A: Los péptidos HER3 ECD recuperados en seguida del análisis HDX-MS se indican mediante líneas punteadas. Los sitios de glicosilación N-enlazados potenciales están resaltados. Figura 4B: El grado de deuteración relativo observado en los péptidos identificados mediante MS. Figura 4C: Residuos protegidos mapeados sobre la estructura del cristal de HER3 publicada.

Figuras 5A, 5B, 5C, 5D, 5E: Figura 5A: Representación superficial de las estructuras del cristal de rayos-X de HER3/MOR09823 y HER3/MOR09825. HER3 (en gris más claro) está en la conformación cerrada, y MOR09823 ó MOR09825 (en gris más oscuro) se enlazan a ambos dominios 2 y 4. Figura 5B: Vista superficial de HER3 a partir de la estructura de HER3/MOR09823 mostrada en una orientación similar a la Figura 5A. Se omitió

MOR09823 para mayor claridad. Figura 5C: Estructura de HER3/MOR09823 ilustrada como una estructura de listón, vista en una rotación de 90° a partir de los paneles de las Figuras A, B, y D. Figura 5D: Una representación de listón de la conformación de HER3 inactivo reconocida por MOR09823 Fab con una vista de acercamiento de la interfase del dominio 2/dominio 4, resaltando los residuos de HER3 que están dentro de 5Å del Fab. Figura 5E: Determinación de enlace de HER3 Mutante/MOR10703 mediante titulación ELISA.

Figuras 6A y 6B: Inhibición de fosforilación de HER3 inducida por el ligando (Figura 6A) o independiente del ligando (Figura 6B).

Figuras 7A y 7B: Inhibición de las sendas de señalización corriente abajo dependientes de HER3 en líneas celulares amplificadas por *HER2*.

Figuras 8A y 8B: Impacto de la inhibición de HER3 sobre el crecimiento celular en (Figura 8A) BT-474 y (Figura 8B) células MCF7 estimuladas por neurregulina.

Figura 9: Efecto de MOR09823 y MOR09825 sobre el enlace de neurregulina a las células MCF7.

Figura 10: Impacto del enlace de MOR09823 sobre la formación del complejo de HER3/neurregulina, como se evalúa mediante Biacore^{MR}. Ningún anticuerpo (barras negras), MOR09823 (barras blancas), 105.5 (barras grises), y control IgG (barras rayadas).

Figuras 11A y 11B: Inhibición mediada por MOR09823 de la

señalización de HER3 independiente del ligando (BT-474) (Figura 11A), y dependiente del ligando (BxPC3) (Figura 11B) *in vivo*.

Figuras 12A y 12B: El impacto de MOR10701 y MOR10703 sobre el crecimiento tumoral BT-474.

Figura 13: Impacto de MOR10701 y MOR10703 sobre el crecimiento tumoral BxPC3.

Figuras 14A, 14B, 14C, 14D, 14E, 14F, 14G, y 14H: Isobologramas de combinación de fármacos de MOR10703 *in vitro* (Figura 14A) MOR09823/trastuzumab, (Figura 14B) MOR09823/ lapatinib, (Figura 14C) MOR10703/BEZ235, (Figura 14D) MOR10703/ BKM120, (Figura 14E) MOR10703/BYL719, (Figura 14F) MOR10703/ RAD001, (Figura 14G) MOR10703/cetuximab, y (Figura 14H) MOR10703/erlotinib.

Figuras 15A y 15B: Combinaciones de MOR10701 ó MOR10703 *in vivo* con (Figura 15A) trastuzumab y (Figura 15B) erlotinib en BT-474 y L3.3.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

Con el objeto de que la presente invención pueda ser más fácilmente entendida, primero se definen ciertos términos. A través de toda la descripción detallada se estipulan definiciones adicionales.

La frase “transducción de señales" o "actividad de señalización", como se utiliza en la presente, se refiere a una relación bioquímica causal iniciada en términos generales por la

interacción de proteína-proteína, tal como el enlace de un factor de crecimiento a un receptor, que da como resultado la transmisión de una señal desde una porción de una célula hasta otra porción de una célula. Para HER3, la transmisión involucra la fosforilación específica de uno o más residuos de tirosina, serina, o treonina sobre una o más proteínas en la serie de reacciones que provocan la transducción de señales. Los penúltimos procesos típicamente incluyen eventos nucleares, que dan como resultado un cambio en la expresión genética.

Un “receptor HER” es una cinasa de proteína tirosina receptora que pertenece a la familia de receptores HER, e incluye los receptores EGFR, HER2, HER3 y HER4 y otros miembros de esta familia por identificarse en el futuro. El receptor HER comprenderá en términos generales un dominio extracelular, el cual puede enlazarse a un ligando de HER; un dominio transmembrana lipofílico; un dominio de cinasa de tirosina intracelular conservado; y un dominio de señalización carboxi-terminal que aloja varios residuos de tirosina que pueden ser fosforilados. De preferencia el receptor HER es el receptor HER humano de la secuencia activa.

Los términos “HER1", “ErbB1", “receptor del factor de crecimiento epidérmico" y "EGFR” se utilizan indistintamente en la presente, y se refieren al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como se da a conocer, por ejemplo, en Carpenter y colaboradores, Ann. Rev. Biochem. 56: 881-914 (1987), incluyendo las formas mutantes que se presentan naturalmente del mismo (por

ejemplo, un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) mutante de supresión, como en Humphrey y colaboradores (1990) PNAS (EUA) 87: 4207-4211). erbB1 se refiere al gen que codifica el producto de proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Los términos “HER2" y "ErbB2” se utilizan indistintamente en la presente, y se refieren a la proteína de HER2 humano descrita, por ejemplo, en Semba y colaboradores (1985) PNAS (EUA) 82: 6497-6501 y Yamamoto y colaboradores (1986) Nature 319: 230-234 (Genebank, número de acceso X03363). El término “erbB2” se refiere al gen que codifica el ErbB2 humano, y “neu” se refiere al gen que codifica el $p185^{neu}$ de rata.

Los términos “HER4" y "ErbB4” en la presente se refieren al polipéptido del receptor como se da a conocer, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea Número EP 599,274; en Plowman y colaboradores (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 90: 1746-1750; y en Plowman y colaboradores (1993) Nature, 366: 473-475, incluyendo las isoformas de los mismos, por ejemplo, como se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO99/19488, publicada el 22 de abril de 1999.

El término “HER3" o "receptor HER3”, también conocido como “ErbB3", como se utiliza en la presente, se refiere a una proteína de HER3 de mamífero, y “her3" o "erbB3" se refiere a un gen her3 de mamífero. La proteína de HER3 preferida es la proteína de HER3 humano presente en la membrana celular de una célula. El gen her3

humano se describe en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,480,968, y en Plowman y colaboradores (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 87: 4905-4909.

El HER3 humano, como se define en el Número de Acceso NP_001973 (humano), está representado más adelante como la SEQ ID NO: 1. Toda la nomenclatura es para el HER3 inmaduro de longitud completa (aminoácidos 1 a 1342). El HER3 inmaduro se disocia entre las posiciones 19 y 20, lo cual da como resultado la proteína del HER3 maduro (de 20 a 1342 aminoácidos).

mrandalqvl gllfslargs evgnsqavcp gtlnglsvtg daenqyqtly klyercevvm gnleivltgh nadlsflqwi revtgyvlva mnefstlplp nlrvvrgtqv ydgkfaifvm lnyntnssha lrqlrltqlt eilsggvyie kndklchmdt idwrdivrdr daeivvkdng rscppchevc kgrcwgpgse dcqtltktic apqcnghcfg pnpnqcchde caggcsgpqd tdcfacrhfn dsgacvprcp qplvynkltf qlepnphtky qyggvcvasc phnfvvdqts cvracppdkm evdknglkmc epcgglcpka cegtgsgsrf qtvdssnidg fvnctkilgn ldflitglng dpwhkipald peklnvfrtv reitgylniq swpphmhnfs vfsnlttigg rslynrgfsl limknlnvts lgfrslkeis agriyisanr qlcyhhslnw tkvlrgptee rldikhnrpr rdcvaegkvc dplcssggcw gpgpgqclsc rnysrggvcv thcnflngep refaheaecf schpecqpme gtatcngsgs dtcaqcahfr dgphcvsscp hgvlgakgpi ykypdvqnec rpchenctqg ckgpelqdcl gqtlvligkt hltmaltvia glvvifmmlg gtflywrgrr iqnkramrry lergesiepl dpsekankvl arifketelr klkvlgsgvf gtvhkgvwip egesikipvc ikviedksgr qsfqavtdhm laigsldhah ivrllglcpg sslqlvtqilo plgslldhvr qhrgalgpql llnwgvqiak gmyyleehgm vhrnlaarnv llkspsqvqv adfgvadllp pddkqllyse aktpikwmal esihfgkyth qsdvwsygvt vwelmtfgae pyaglrlaev pdllekgerl aqpqictidv ymvmvkcwmi denirptfke

laneftrmar dpprylvikr esgpgiapgp ephgltnkkl eevelepeld ldldleaeed nlatttlgsa lslpvgtlnr prgsqsllsp ssgympmnqg nlgescqesa vsgssercpr pvslhpmprg clasessegh vtgseaelqe kvsmcrsrsr srsprprgds ayhsqrhsll tpvtplsppg leeedvngyv mpdthlkgtp ssregtlssv glssvlgtee ededeeyeym nrrrrhspph pprpssleel gyeymdvgsd lsaslgstqs cplhpvpimp tagttpdedy eymnrqrdgg gpggdyaamg acpaseqgye emrafqgpgh qaphvhyarl ktlrsleatd safdnpdywh srlfpkanaq rt (SEQ ID NO: 1)

El término “ligando de HER", como se utiliza en la presente, se refiere a los polipéptidos que se enlazan con, y activan, los receptores HER, tales como HER1, HER2, HER3 y HER4. Los ejemplos de los ligandos de HER incluyen, pero no se limitan a, neurregulina 1 (NRG), neurregulina 2, neurregulina 3, neurregulina 4, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, epirregulina, factor de crecimiento epidérmico, anfirregulina, y factor de crecimiento transformante-alfa. El término incluye los fragmentos y/o variantes biológicamente activos de un polipéptido que se presente naturalmente.

El término “ligando de HER3", como se utiliza en la presente, se refiere a los polipéptidos que se enlazan con, y activan, HER3. Los ejemplos de los ligandos de HER3 incluyen, pero no se limitan a, neurregulina 1 (NRG), y neurregulina 2, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, y epirregulina. El término incluye los fragmentos y/o variantes biológicamente activos de un polipéptido que se presente naturalmente.

El “complejo de proteína de HER-HER” es un oligómero no

covalentemente asociado que contiene co-receptores HER en cualquier combinación (por ejemplo, HER1-HER2, HER1-HER3, HER1-HER4, HER2-HER3, HER3- HER4, y similares). Este complejo se puede formar cuando una célula que exprese ambos de estos receptores se exponga a un ligando de HER, por ejemplo, NRG, o cuando un receptor HER sea activo o se sobre-exprese.

El “complejo de proteína de HER2-HER3” es un oligómero no covalentemente asociado que contiene el receptor HER2 y el receptor HER3. Este complejo se puede formar cuando una célula que exprese ambos de estos receptores se exponga a un ligando de HER3, por ejemplo, NRG, o cuando HER2 sea activo o se sobre-exprese.

La frase “actividad de HER3" o " activación de HER3", como se utiliza en la presente, se refiere a un aumento en la oligomerización (por ejemplo, un aumento en los complejos que contienen HER3), en la fosforilación de HER3, en las reconfiguraciones conformacionales (por ejemplo, aquéllas inducidas por ligandos), y en la señalización corriente abajo mediada por HER3.

El término “estabilización" o "estabilizado”, utilizado en el contexto de HER3, se refiere a un anticuerpo o a un fragmento del mismo que mantiene directamente (asegura, ata, detiene, enlaza preferencialmente, favorece) el estado inactivo o la conformación de HER3 sin bloquear el enlace del ligando al HER3, de tal manera que el enlace del ligando ya no es capaz de activar el HER3. Los ensayos descritos en los Ejemplos se pueden utilizar para medir el

enlace del ligando a un receptor HER3 estabilizado, por ejemplo, el ensayo Biacore.

El término “señalización dependiente del ligando", como se utiliza en la presente, se refiere a la activación de HER (por ejemplo, HER3) por medio del ligando. La activación de HER3 es evidenciada por un aumento en la oligomerización (por ejemplo, heterodimerización) y/o en la fosforilación de HER3, de tal manera que se activan las sendas de señalización corriente abajo (por ejemplo, PI3K). El anticuerpo o el fragmento del mismo puede reducir de una manera estadísticamente significativa la cantidad de HER3 fosforilado en una célula estimulada expuesta a la proteína de enlace al antígeno (por ejemplo, un anticuerpo) en relación con una célula no tratada (control), como se mide utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos. La célula que expresa HER3 puede ser una línea celular que se presente naturalmente (por ejemplo, MCF7) o se puede producir de una manera recombinante mediante la introducción de ácidos nucleicos que codifiquen la proteína HER3 en una célula huésped. La estimulación celular se puede presentar ya sea por medio de la adición exógena de un ligando de HER3 activador, o mediante la expresión endógena de un ligando activador.

El anticuerpo o el fragmento del mismo que “reduce la activación de HER3 inducida por neurregulina en una célula” es uno que reduce de una manera estadísticamente significativa la fosforilación de tirosina de HER3 en relación con una célula no tratada (control), como se mide utilizando los ensayos descritos en

los Ejemplos. Esto se puede determinar basándose en los niveles de fosfotirosina de HER3 en seguida de la exposición de HER3 al NRG y al anticuerpo de interés. La célula que expresa la proteína de HER3 puede ser una célula o línea celular que se presente naturalmente (por ejemplo, MCF7) o se puede producir de una manera recombinante.

El término “señalización independiente del ligando", como se utiliza en la presente, se refiere a la actividad de HER3 celular (por ejemplo, la fosforilación), en ausencia de un requerimiento de enlace del ligando. Por ejemplo, la activación de HER3 independiente del ligando puede ser un resultado de la sobre-expresión de HER2 o las mutaciones activadoras en los componentes del heterodímero de HER3, tales como EGFR y HER2. El anticuerpo o el fragmento del mismo puede reducir de una manera estadísticamente significativa la cantidad de HER3 fosforilado en una célula expuesta a la proteína de enlace al antígeno (por ejemplo, un anticuerpo) en relación con una célula no tratada (control). La célula que expresa HER3 puede ser una línea celular que se presente naturalmente (por ejemplo, SK-Br-3) o se puede producir de una manera recombinante mediante la introducción de ácidos nucleicos que codifiquen la proteína de HER3 en una célula huésped.

El término “bloquea", como se utiliza en la presente, se refiere a detener o impedir una interacción o un proceso, por ejemplo, detener la señalización dependiente del ligando o independiente del ligando.

El término “reconocer", como se utiliza en la presente, se refiere a un anticuerpo o a un fragmento del mismo que encuentra e interactúa (por ejemplo, se enlaza) con su epítopo conformacional.

La frase “se enlaza de una manera concurrente", como se utiliza en la presente, se refiere a un ligando de HER que puede enlazarse a un sitio de enlace de ligando sobre el receptor HER junto con el anticuerpo de HER. Esto significa que tanto el ligando como el anticuerpo pueden enlazarse al receptor HER juntos. Por conveniencia de ilustración solamente, el ligando de HER3 NRG, puede enlazarse al receptor HER3 junto con el anticuerpo de HER3. El ensayo para medir el enlace concurrente del ligando y el anticuerpo se describen en la sección de Ejemplos (por ejemplo, Biacore).

El término “fracasa", como se utiliza en la presente, se refiere a un anticuerpo o a un fragmento del mismo que no hace un evento particular. Por ejemplo, un anticuerpo o un fragmento del mismo que “fracasa para activar la transducción de señales” es uno que no desencadena la transducción de señales; un anticuerpo o un fragmento del mismo que “fracasa para inducir un cambio conformacional” es uno que no provoca una alteración estructural en el receptor HER; un anticuerpo o un fragmento del mismo que estabiliza el receptor HER en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER “fracasa para dimerizarse” es uno que no forma complejos de proteína-proteína.

El término “anticuerpo", como se utiliza en la presente, se

refiere a anticuerpos enteros que interactúan con (por ejemplo, mediante enlace, impedimento estérico, estabilización/ desestabilización, distribución espacial) un epítopo de HER3 e inhiben la transducción de señales. Un "anticuerpo" que se presenta naturalmente es una glicoproteína que comprende cuando menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas mediante enlaces de disulfuro. Cada cadena pesada está comprendida de una región variable de cadena pesada (abreviada en la presente como VH), y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada está comprendida de tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está comprendida de una región variable de cadena ligera (abreviada en la presente como VL), y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está comprendida de un dominio, CL. Las regiones VH y VL se pueden subdividir además en regiones de hipervariabilidad, denominadas como regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas como regiones de estructura (FR). Cada VH y VL está compuesta de tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) y cuatro regiones de estructura (FRs) arregladas desde el término amino hasta el término carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de enlace que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar el enlace de la inmunoglobulina a los

tejidos o factores del huésped, incluyendo diversas células del sistema inmunológico (por ejemplo, las células efectoras), y el primer componente (Clq) del sistema de complemento clásico. El término “anticuerpo” incluye, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos camelizados, anticuerpos quiméricos, Fvs de una sola cadena (scFv), Fvs enlazado con disulfuro (sdFv), fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), y anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id) (incluyendo, por ejemplo, anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id) para los anticuerpos de la invención), y fragmentos de enlace al epítopo de cualquiera de los anteriores. Los anticuerpos pueden ser de cualquier clase de isotipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), o subclase de isotipo (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2).

Ambas cadenas ligera y pesada se dividen en regiones de homología estructural y funcional. Los términos “constante" y "variable” se utilizan funcionalmente. En este aspecto, se apreciará que los dominios variables de ambas porciones de cadena ligera (VL) y de cadena pesada (VH) determinan el reconocimiento y la especificidad del antígeno. Inversamente, los dominios constantes de la cadena ligera (CL) y de la cadena pesada (CH1, CH2 ó CH3) confieren importantes propiedades biológicas, tales como secreción, movilidad transplacentaria, enlace al receptor de Fc, enlace al complemento, y similares. Por convención, la numeración de los dominios de las regiones constantes aumenta a medida que llegan a hacerse más distales desde el sitio de enlace al antígeno o el

término amino del anticuerpo. El término-N es una región variable, y el término-C es una región constante; los dominios CH3 y CL realmente comprenden el término carboxilo de la cadena pesada y ligera, respectivamente.

La frase “fragmento de anticuerpo", como se utiliza en la presente, se refiere a una o más porciones de un anticuerpo que conservan la capacidad para interactuar específicamente (por ejemplo, mediante enlace, impedimento estérico, estabilización/ desestabilización, distribución espacial) con un epítopo de HER3 e inhibir la transducción de señales. Los ejemplos de los fragmentos de enlace un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; un fragmento $F(ab)_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente de disulfuro en la región de articulación; un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo; un fragmento dAb (Ward y colaboradores (1989) Nature 341: 544-546), el cual consiste en un dominio VH; y una región determinante de complementariedad (CDR) aislada.

Adicionalmente, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, son codificados por genes separados, se pueden unir, empleando métodos recombinantes, mediante un enlazador sintético que les haga posible elaborarse como una sola cadena de proteína en donde el par de regiones VL y VH formen moléculas monovalentes (conocidas como Fv de una sola cadena (scFv); véase, por ejemplo,

Bird y colaboradores (1988) Science 242: 423-426; y Huston y colaboradores (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85: 5879-5883). También se pretende que estos anticuerpos de una sola cadena sean abarcados dentro del término “fragmento de anticuerpo". Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen empleando técnicas convencionales conocidas por las personas expertas en la materia, y los fragmento se rastrean para determinar su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos.

Los fragmentos de anticuerpos también se pueden incorporar en anticuerpos de un solo dominio, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, v-NAR y bis-scFv (véase, por ejemplo, Hollinger y Hudson, (2005) Nature Biotechnology 23: 1126-1136). Los fragmentos de anticuerpos se pueden injertar en andamiajes basados en polipéptidos, tales como Fibronectina tipo III (Fn3) (véase la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,703,199, la cual describe monocuerpos de polipéptidos de fibronectina).

Los fragmentos de anticuerpos se pueden incorporar en moléculas de una sola cadena que comprendan un par de segmentos Fv en fila (VH-CH1-VH-CH1), los cuales, junto con los polipéptidos de cadena ligera complementaria, forman un par de regiones de enlace al antígeno (Zapata y colaboradores (1995) Protein Eng. 8: 1057-1062; y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,641,870).

El término “epítopo” incluye cualquier determinante de proteína

capaz de tener un enlace específico a una inmunoglobulina o de otra manera interactuar con una molécula. Los determinantes epitópicos en términos generales consisten en agrupaciones de moléculas superficiales químicamente activas, tales como cadenas laterales de aminoácidos o de carbohidratos o de azúcar, y pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Un epítopo puede ser “lineal" o "conformacional”.

El término “epítopo lineal” se refiere a un epítopo con todos los puntos de interacción entre la proteína y la molécula interactuante (tal como un anticuerpo) que se presenta linealmente a lo largo de la secuencia de aminoácidos primaria de la proteína (continua). Una vez que se determina un epítopo deseado sobre un antígeno, es posible generar anticuerpos para ese epítopo, por ejemplo, empleando las técnicas descritas en la presente invención. De una manera alternativa, durante el proceso de descubrimiento, la generación y caracterización de los anticuerpos puede elucidar información acerca de los epítopos deseables. A partir de esta información, entonces es posible rastrear de una manera competitiva los anticuerpos para enlazarse al mismo epítopo. Un planteamiento para lograr esto es conducir estudios de competición cruzada para encontrar los anticuerpos que se enlacen competitivamente unos con otros, por ejemplo, los anticuerpos compiten por el enlace al antígeno. Se describe un proceso de alta producción para “reservar” los anticuerpos basándose en su competición cruzada, en la Solicitud

de Patente Internacional Número WO 2003/48731. Como será apreciado por un experto en la materia, prácticamente cualquier cosa a la que se pueda enlazar específicamente un anticuerpo podría ser un epítopo. Un epítopo puede comprender los residuos a los que se enlaza el anticuerpo.

El término “epítopo conformacional” se refiere a un epítopo en donde los aminoácidos discontinuos llegan a juntarse en una conformación tridimensional. En un epítopo conformacional, los puntos de interacción se presentan a través de los residuos de aminoácidos que están separados unos de otros sobre la proteína. En una modalidad, el epítopo es aquél descrito en los Ejemplos de esta memoria descriptiva. En una modalidad, el epítopo conformacional es definido por: (i) los residuos de aminoácidos de HER3 265-277 y 315 (del dominio 2), y (ii) los residuos de aminoácidos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1, o un subconjunto de los mismos. Como será apreciado por un experto en la materia, el espacio que es ocupado por un residuo o por una cadena lateral que crea la forma de una molécula ayuda a determinar lo que es un epítopo.

En términos generales, los anticuerpos específicos para un antígeno objetivo particular reconocerán preferencialmente un epítopo sobre el antígeno objetivo en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas.

Las regiones de un polipéptido dado que incluyen un epítopo se pueden identificar utilizando cualquier número de técnicas de

mapeo de epítopos, bien conocidas en la materia. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Volumen 66 (Glenn E. Morris, Editor, 1996) Humana Press, Totowa, Nueva Jersey. Por ejemplo, los epítopos lineales se pueden determinar, por ejemplo, sintetizando de una manera concurrente grandes números de péptidos sobre soportes sólidos, los péptidos correspondientes a porciones de la molécula de la proteína, y haciendo reaccionar los péptidos con los anticuerpos mientras los péptidos están todavía unidos a los soportes. Estas técnicas se conocen en la materia, y se describen, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,708,871; en Geysen y colaboradores (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 8: 3998-4002; en Geysen y colaboradores (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 82: 78-182; y en Geysen y colaboradores (1986) Mol. Immunol. 23: 709-715. De una manera similar, los epítopos conformacionales se identifican fácilmente mediante la determinación de la conformación espacial de los aminoácidos, tal como mediante, por ejemplo, intercambio de hidrógeno/deuterio, cristalografía de rayos-X, y resonancia magnética nuclear bidimensional. Véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols, *supra*. Las regiones antigénicas de las proteínas también se pueden identificar utilizando gráficas convencionales de antigenicidad e hidropatía, tales como aquéllas calculadas utilizando, por ejemplo, el programa de software Omiga versión 1.0 disponible en el Oxford Molecular Group. Este programa de computación emplea el método de Hopp/Woods, Hopp y colaboradores (1981)

Proc. Natl. Acad. Sci EUA 78: 3824-3828; para determinar los perfiles de antigenicidad, y la técnica de Kyte-Doolittle, Kyte y colaboradores (1982) J. Mol. Biol. 157: 105-132; para las gráficas de hidropatía.

El término “parátopo", como se utiliza en la presente, se refiere a la estructura general de una región de enlace que determina el enlace a un epítopo. Esta estructura tiene influencia sobre si la región de enlace podría enlazarse o no a un epítopo y de qué manera. Parátopo puede referirse a un sitio antigénico de un anticuerpo que es responsable de que un anticuerpo o un fragmento del mismo se enlace a un determinante antigénico. Parátopo también se refiere al idiótopo del anticuerpo y la región determinante de complementariedad (CDR) que se enlaza al epítopo. En una modalidad, el parátopo es la región del anticuerpo que se enlaza al epítopo conformacional, el cual comprende: (i) los residuos de aminoácidos de HER3 265-277 y 315 (del dominio 2), y (ii) los residuos de aminoácidos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1, o un subconjunto de los mismos. En una modalidad, el parátopo es la región del anticuerpo que comprende las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad (CDR). En una modalidad, el parátopo comprende las secuencias enlistadas en la Tabla 1. En una modalidad, el parátopo comprende cuando menos un residuo de aminoácido que se enlaza con los residuos de HER3: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276,

His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. En una modalidad, el parátopo comprende cuando menos un residuo de aminoácido que se enlaza con los residuos de HER3: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. Como será apreciado por un experto en la materia, el parátopo de cualquier anticuerpo, o variante del mismo, se puede determinar de la manera estipulada por la presente solicitud.

Las frases “anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal", como se utilizan en la presente, se refieren a polipéptidos, incluyendo anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, anticuerpos biespecíficos, etc. que tienen una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica o que se derivan a partir de la misma fuente genética. Este término también incluye las preparaciones de moléculas de anticuerpos de una sola composición molecular. Una composición de anticuerpo monoclonal exhibe una sola especificidad de enlace y afinidad por un epítopo particular.

La frase “anticuerpo humano”, como se utiliza en la presente, incluye los anticuerpos que tienen regiones variables en donde tanto las regiones de estructura (FR) como la regiones determinantes de complementariedad (CDR) se derivan a partir de secuencias de origen humano. Adicionalmente, si el anticuerpo contiene una región constante, la región constante también se deriva a partir de las secuencias humanas, por ejemplo, las secuencias de la línea germinal humana, o las versiones mutadas de las secuencias de la

línea germinal humana, o el anticuerpo contiene secuencias de estructura en consenso derivadas a partir del análisis de las secuencias de estructura humanas, por ejemplo, como se describe en Knappik y colaboradores (2000) J Mol Biol 296: 57-86). Las estructuras y localizaciones de los dominios variables de inmunoglobulina, por ejemplo, las regiones determinantes de complementariedad (CDRs), se pueden definir utilizando los esquemas de numeración bien conocidos, por ejemplo, el esquema de numeración de Kabat, el esquema de numeración de Chotia, o una combinación de Kabat y Chotia (véase, por ejemplo, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos) (1991), Editores Kabat y colaboradores; Lazikani y colaboradores (1997) J. Mol. Bio. 273: 927-948); Kabat y colaboradores (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5a Edición, NIH Publicación No. 91-3242 U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos); Chotia y colaboradores (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917; Chotia y colaboradores (1989) Nature 342: 877-883; y Al-Lazikani y colaboradores (1997) J. Mol. Biol. 273: 927-948.

Los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias humanas (por ejemplo, las mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o específica del sitio *in vitro* o mediante mutación somática

in vivo, o una sustitución conservadora para promover la estabilidad en la elaboración).

La frase “anticuerpo monoclonal humano", como se utiliza en la presente, se refiere a los anticuerpos que exhiben una sola especificidad de enlace, los cuales tienen regiones variables en donde tanto las regiones de estructura (FR) como la regiones determinantes de complementariedad (CDR) se derivan a partir de secuencias humanas. En una modalidad, los anticuerpos monoclonales humanos son producidos por un hibridoma que incluye una célula-B obtenida a partir de un animal no humano transgénico, por ejemplo, un ratón transgénico, que tiene un genoma que comprende un transgén de cadena pesada humano y un transgén de cadena ligera fusionado con una célula inmortalizada.

La frase “anticuerpo humano recombinante”, como se utiliza en la presente, incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, se expresan, se crean o se aíslan por medios recombinantes, tales como los anticuerpos aislados a partir de un animal (por ejemplo, un ratón) que sea transgénico o transcromosómico para los genes de inmunoglobulina humana o un hibridoma preparado a partir de los mismos, los anticuerpos aislados a partir de una célula huésped transformada para expresar el anticuerpo humano, por ejemplo, a partir de un transfectoma, los anticuerpos aislados a partir de una biblioteca recombinante de anticuerpos humanos de combinación, y los anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que involucre el empalme de toda o de una

porción de una secuencia genética de inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Los anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables en donde las regiones de estructura (FR) y las regiones determinantes de complementariedad (CDR) se derivan a partir de las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En ciertas modalidades, sin embargo, los anticuerpos humanos recombinantes se pueden someter a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se utiliza un animal transgénico para las secuencias de inmunoglobulina (Ig) humana, mutagénesis somática *in vivo*) y, por consiguiente, las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son las secuencias que, aunque se deriven a partir de, y estén relacionadas con las secuencias VH y una VL de la línea germinal humana, pueden no existir naturalmente dentro del repertorio de anticuerpos de la línea germinal humana *in vivo*.

El enlace específico entre dos entidades significa un enlace con una constante en equilibrio (K_A) ($k_{activada}/k_{desactivada}$) de cuando menos 10^2M^{-1}, cuando menos $5x10^2M^{-1}$, cuando menos 10^3M^{-1}, cuando menos $5x10^3M^{-1}$, cuando menos 10^4M^{-1}cuando menos $5x10^4M^{-1}$, cuando menos 10^5M^{-1}, cuando menos $5x10^5M^{-1}$, cuando menos 10^6M^{-1}, cuando menos $5x10^6M^{-1}$, cuando menos 10^7M^{-1}, cuando menos $5x10^7M^{-1}$, cuando menos 10^8M^{-1}, cuando menos $5x10^8M^{-1}$, cuando menos 10^9M^{-1}, cuando menos $5x10^9M^{-1}$, cuando menos $10^{10}M^{-1}$, cuando menos $5x10^{10}M^{-1}$, cuando menos $10^{11}M^{-1}$, cuando menos $5x10^{11}M^{-1}$, cuando menos $10^{12}M^{-1}$, cuando menos

$5x10^{12}M^{-1}$, cuando menos $10^{13}M^{-1}$, cuando menos $5x10^{13}$ M^{-1}, cuando menos $10^{14}M^{-1}$, cuando menos $5x10^{14}M^{-1}$, cuando menos $10^{15}M^{-1}$, o cuando menos $5x10^{15}M^{-1}$.

La frase "se enlaza específicamente (o selectivamente)" a un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo que se enlaza a HER3) se refiere a una reacción de enlace que es determinante de la presencia de un antígeno cognado (por ejemplo, un HER3 humano) en una población heterogénea de proteínas y otros productos biológicos. En adición a la constante en equilibrio (K_A) mencionada anteriormente, un anticuerpo que se enlaza a HER3 de la invención típicamente también tiene una constante de índice de disociación (K_D) ($k_{desactivada}/k_{activada}$) de menos de $5x10^{-2}M$, menos de $10^{-2}M$, menos de $5x10^{-3}M$, menos de $10^{-3}M$, menos de $5x10^{-4}M$, menos de $10^{-4}M$, menos de $5x10^{-5}M$, menos de $10^{-5}M$, menos de $5x10^{-6}M$, menos de $10^{-6}M$, menos de $5x10^{-7}M$, menos de $10^{-7}M$, menos de $5x10^{-8}M$, menos de $10^{-8}M$, menos de $5x10^{-9}M$, menos de $10^{-9}M$, menos de $5x10^{-10}M$, menos de $10^{-10}M$, menos de $5x10^{-11}M$, menos de $10^{-11}M$, menos de $5x10^{-12}M$, menos de 10 a ^{12}M, menos de $5x10^{-13}M$, menos de $10^{-13}M$, menos de $5x10^{-14}M$, menos de $10^{-14}M$, menos de $5x10^{-15}M$, o menos de $10^{-15}M$ o menos, y se enlaza a HER3 con una afinidad que es cuando menos dos veces mayor que su afinidad para enlazarse a un antígeno no específico (por ejemplo, HSA).

En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo tiene una constante de disociación (K_d) de menos de 3,000 pM, menos de 2,500 pM, menos de 2,000 pM, menos de 1,500 pM, menos de 1,000

pM, menos de 750 pM, menos de 500 pM, menos de 250 pM, menos de 200 pM, menos de 150 pM, menos de 100 pM, menos de 75 pM, menos de 10 pM, o menos de 1 pM, como se evalúa empleando un método descrito en la presente o conocido por un experto en la materia (por ejemplo, un ensayo BIAcore, ELISA, FACS, SET) (Biacore International AB, Uppsala, Suecia). El término “K_{asoc}" o "K_a”, como se utiliza en la presente, se refiere al índice de asociación de una interacción particular de anticuerpo-antígeno, mientras que el término “K_{dis}" o "K_d", como se utiliza en la presente, se refiere al índice de disociación de una interacción particular de anticuerpo-antígeno. El término “K_D”, como se utiliza en la presente, se refiere a la constante de disociación, la cual se obtiene a partir de la proporción de K_d a K_a (es decir, K_d/K_a), y se expresa como una concentración molar (M). Los valores K_D para los anticuerpos se pueden determinar empleando los métodos bien establecidos en la materia. Un método para determinar la K_D de un anticuerpo es utilizando resonancia de plasmón superficial, o utilizando un sistema biosensor, tal como un sistema Biacore®.

El término “afinidad", como se utiliza en la presente, se refiere a la fuerza de interacción entre el anticuerpo y el antígeno en los sitios antigénicos individuales. Dentro de cada sitio antigénico, la región variable del “brazo” del anticuerpo interactúa a través de fuerzas no covalentes débiles con antígeno en numerosos sitios; mientras más interacciones haya, más fuerte será la afinidad.

El término “avidez", como se utiliza en la presente, se refiere a

una medida informativa de la estabilidad o fuerza global del complejo de anticuerpo-antígeno. Se controla mediante tres factores principales: afinidad de anticuerpo-epítopo; la valencia tanto del antígeno como del anticuerpo; y la configuración estructural de las partes que interactúan. Por último estos factores definen la especificidad del anticuerpo, es decir, la probabilidad de que el anticuerpo particular se enlace a un epítopo de antígeno preciso.

El término “valencia", como se utiliza en la presente, se refiere al número de sitios de enlace objetivo potenciales en un polipéptido. Cada sitio de enlace objetivo se enlaza específicamente a una molécula objetivo o a un sitio específico (es decir, a un epítopo) sobre una molécula objetivo. Cuando un polipéptido comprende más de un sitio de enlace objetivo, cada sitio de enlace objetivo se puede enlazar específicamente a las mismas o a diferentes moléculas (por ejemplo, se puede enlazar a diferentes moléculas, por ejemplo, a diferentes antígenos, o a diferentes epítopos sobre la misma molécula).

La frase “anticuerpo antagonista", como se utiliza en la presente, se refiere a un anticuerpo que se enlaza con HER3 y neutraliza la actividad biológica de la señalización de HER3, por ejemplo, reduce, disminuye y/o inhibe la actividad de señalización inducida por HER3, por ejemplo, en un ensayo de fosfo-HER3 ó fosfo-Akt. Los ejemplos de los ensayos se describen con más detalles en los Ejemplos que se encuentran más adelante. De conformidad con lo anterior, se entenderá que un anticuerpo que

"inhibe" una o más de estas propiedades funcionales de HER3 (por ejemplo, actividades bioquímicas, inmunoquímicas, celulares, fisiológicas, u otras actividades biológicas, o similares), como se determine de acuerdo con las metodologías conocidas en este campo y descritas en la presente, se relaciona con una disminución estadísticamente significativa en la actividad particular en relación con la que se ve en ausencia del anticuerpo (por ejemplo, o cuando está presente un anticuerpo de control de una especificidad irrelevante). Un anticuerpo que inhibe la actividad de HER3 efectúa dicha disminución estadísticamente significativa por cuando menos el 10 por ciento del parámetro medido, por cuando menos el 50 por ciento, el 80 por ciento o el 90 por ciento, y en ciertas modalidades, un anticuerpo de la invención pueden inhibir más del 95 por ciento, del 98 por ciento o del 99 por ciento de la actividad funcional de HER3, como sea evidenciado por una reducción en el nivel de fosforilación celular de HER3.

La frase "anticuerpo aislado" se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tengan diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se enlaza específicamente a HER3 está sustancialmente libre de anticuerpos que se enlacen específicamente con antígenos diferentes de HER3). Un anticuerpo aislado que se enlaza específicamente a HER3, sin embargo, puede tener reactividad cruzada con otros antígenos. Más aún, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otros materiales celulares y/o

productos químicos.

La frase “variante conservadoramente modificada” se aplica a las secuencias tanto de aminoácidos como de ácidos nucleicos. Con respecto a las secuencias de ácidos nucleicos particulares, las variantes conservadoramente modificadas se refieren a los ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas, o en donde el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, hasta secuencias esencialmente idénticas. Debido a la degeneración del código genético, un gran número de ácidos nucleicos funcionalmente idénticos codifican cualquier proteína dada. Por ejemplo, los codones GCA, GCC, GCG y GCU codifican todos el aminoácido alanina. Por consiguiente, en toda posición en donde una alanina sea especificada por un codón, el codón se puede alterar hasta cualquiera de los codones correspondientes descritos sin alterar el polipéptido codificado. Estas variaciones de ácidos nucleicos son “variaciones silenciosas", las cuales son una especie de variaciones conservadoramente modificadas. Toda secuencia de ácido nucleico en la presente que codifique un polipéptido, también describe toda posible variación silenciosa del ácido nucleico. Una persona experta reconocerá que cada codón en un ácido nucleico (excepto AUG, el cual es ordinariamente el único codón para metionina, y TGG, el cual es ordinariamente el único codón para triptófano) se puede modificar para proporcionar una molécula funcionalmente idéntica. De conformidad con lo anterior, cada variación silenciosa de un ácido

nucleico que codifique un polipéptido es implícita en cada secuencia descrita.

Para las secuencias de polipéptidos, las “variantes conservadoramente modificadas” incluyen las sustituciones, supresiones o adiciones individuales a una secuencia de polipéptido lo cual da como resultado la sustitución de un aminoácido con un aminoácido químicamente similar. Las tablas de sustituciones conservadoras que proporcionan los aminoácidos funcionalmente similares, son bien conocidas en este campo. Las variantes conservadoramente modificadas son en adición a, y no excluyen, las variantes polimórficas, los homólogos inter-especies, y los alelos de la invención. Los siguientes ocho grupos contienen los aminoácidos que son sustituciones conservadoras unos por otros: 1) Alanina (A), Glicina (G); 2) Ácido aspártico (D), Ácido glutámico (E); 3) Asparagina (N), Glutamina (Q); 4) Arginina (R), Lisina (K); 5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (M), Valina (V); 6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptófano (W); 7) Serina (S), Treonina (T); y 8) Cisteína (C), Metionina (M) (véase, por ejemplo, Creighton, Proteins (1984)). En algunas modalidades, el término "modificaciones conservadoras de secuencias" se utilizan para referirse a las modificaciones de aminoácidos que no afecten o alteren significativamente las características de enlace del anticuerpo que contenga la secuencia de aminoácidos.

Los términos “compite cruzadamente” y “competición cruzada", se utilizan indistintamente en la presente para significar la capacidad

de un anticuerpo o de otro agente de enlace para interferir con el enlace de otros anticuerpos o agentes de enlace a HER3 en un ensayo de enlace competitivo convencional.

La capacidad o el grado hasta el cual un anticuerpo u otro agente de enlace es capaz de interferir con el enlace de otro anticuerpo o molécula de enlace a HER3 y, por consiguiente, si se puede decir que compite cruzadamente de acuerdo con la invención, se puede determinar utilizando ensayos de enlace competitivo convencionales. Un ensayo adecuado involucra el uso de la tecnología Biacore (por ejemplo, utilizando el instrumento BIAcore 3000 (Biacore, Uppsala, Suecia)), el cual puede medir el grado de interacciones utilizando la tecnología de resonancia de plasmón superficial. Otro ensayo para medir la competición cruzada utiliza un planteamiento basado en ELISA.

El término “optimizada”, como se utiliza en la presente, se refiere a una secuencia de nucleótidos que se ha alterado para codificar una secuencia de aminoácidos utilizando los codones que son preferidos en la célula u organismo productor, en términos generales una célula eucariótica, por ejemplo, una célula de *Pichia*, una célula de *Trichoderma*, una célula de ovario de hámster chino (CHO), o una célula humana. La secuencia de nucleótidos optimizada se diseña para conservar completamente, o tanto como sea posible, la secuencia de aminoácidos originalmente codificada por la secuencia de nucleótidos inicial, la cual también se conoce como la secuencia "progenitora".

Los ensayos convencionales para evaluar la capacidad de enlace de los anticuerpos hacia la HER3 de diferentes especies son conocidos en la materia, incluyendo, por ejemplo, ELISAs, Western blots, y RIAs. Los ensayos adecuados se describen con detalle en los Ejemplos. La cinética de enlace (por ejemplo, la afinidad de enlace) de los anticuerpos también se puede evaluar mediante los ensayos convencionales conocidos en la materia, tales como mediante el análisis Biacore o la afinidad relativa de FACS (Scatchard). Los ensayos para evaluar los efectos de los anticuerpos sobre las propiedades funcionales de HER3 (por ejemplo, ensayos de enlace al receptor o modulación de la senda de HER) se describen con mayor detalle en los Ejemplos.

Las frases “por ciento idénticas" o "porcentaje de identidad", en el contexto de dos o más ácidos nucleicos o secuencias de polipéptidos, se refieren a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales. Dos secuencias son "sustancialmente idénticas" si dos secuencias tienen un porcentaje especificado de residuos de aminoácidos o nucleótidos que son iguales (es decir, 60 por ciento de identidad, opcionalmente 65 por ciento, 70 por ciento, 75 por ciento, 80 por ciento, 85 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, o 99 por ciento de identidad sobre una región especificada, o, cuando no se especifica, sobre la secuencia entera), cuando se comparan y se alinean para una máxima correspondencia sobre una ventana de comparación, o una región designada como se mide utilizando uno de los siguientes algoritmos de comparación de secuencias, o

mediante alineación manual e inspección visual. Opcionalmente, la identidad existe sobre una región que es de cuando menos aproximadamente 50 nucleótidos (o 10 aminoácidos) de longitud, o más preferiblemente sobre una región que es de 100 a 500 ó 1000 o más nucleótidos (o 20, 50, 200 o más aminoácidos) de longitud.

Para la comparación de secuencias, típicamente una secuencia actúa como una secuencia de referencia, con la que se comparan las secuencias de prueba. Cuando se utiliza un algoritmo de comparación de secuencias, se introducen las secuencias de prueba y de referencia en una computadora, se designan las coordenadas de la subsecuencia, si es necesario, y se designan los parámetros del programa de algoritmos de secuencias. Se pueden utilizar los parámetros del programa por omisión, o se pueden designar parámetros alternativos. Entonces el algoritmo de comparación de secuencias calcula el porcentaje de identidad de secuencias para las secuencias de prueba en relación con la secuencia de referencia, basándose en los parámetros del programa.

Una “ventana de comparación”, como se utiliza en la presente, incluye la referencia a un segmento de cualquiera del número de posiciones contiguas seleccionadas a partir del grupo que consiste en 20 a 600, usualmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 200, más usualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 150, en donde una secuencia se puede comparar con una secuencia de referencia del mismo número de posiciones contiguas después de que las dos secuencias se alinean de una manera óptima. Los

métodos de alineación de las secuencias para comparación son bien conocidos en la materia. La alineación óptima de las secuencias para comparación se puede conducir, por ejemplo, mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman (1970) Adv. Appl. Math. 2: 482c, mediante el algoritmo de alineación de homología de Needleman y Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48: 443, mediante el método de búsqueda de similitudes de Pearson y Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. EUA 85: 2444, mediante las implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA, y TFASTA en el Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI), o mediante alineación manual e inspección visual (véase, por ejemplo, Brent y colaboradores (2003) Current Protocols in Molecular Biology).

Dos ejemplos de algoritmos que son adecuados para determinar el porcentaje de identidad de secuencias y la similitud de secuencias, son los algoritmos BLAST y BLAST 2.0, los cuales se describen en Altschul y colaboradores (1977) Nuc. Acids Res. 25: 3389-3402; y Altschul y colaboradores (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410, respectivamente. El software para llevar a cabo los análisis BLAST está públicamente disponible a través del National Center for Biotechnology Information. Este algoritmo involucra primero identificar los pares de secuencias de alta puntuación (HSPs), mediante la identificación de palabras cortas de una longitud W en la secuencia pedida, las cuales concuerdan o satisfacen alguna puntuación umbral de valor positivo T cuando son alineadas con una

palabra de la misma longitud en una secuencia de la base de datos. T es referido como el umbral de puntuación de la palabra vecina (Altschul y colaboradores, *supra*). Estos impactos iniciales de la palabra vecina actúan como semillas para iniciar las búsquedas con el fin de encontrar secuencias de alta puntuación (HSPs) más largas que las contengan. Los impactos de palabras se extienden en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia por tanto como se pueda incrementar la puntuación acumulativa de alineación. Las puntuaciones acumulativas se calculan utilizando, para las secuencias de nucleótidos, los parámetros M (puntuación de recompensa para un par de residuos concordantes; siempre > 0), y N (puntuación de penalidad para los residuos que no concuerdan; siempre < 0). Para las secuencias de aminoácidos, se utiliza una matriz de puntuación con el fin de calcular la puntuación acumulativa. La extensión de los impactos de palabras en cada dirección se detiene cuando: la puntuación de alineación acumulativa cae fuera por la cantidad X desde su máximo valor alcanzado; la puntuación acumulativa llega hasta cero o menos, debido a la acumulación de una o más alineaciones de residuos de puntuación negativa; o se llega al final de cualquier secuencia. Los parámetros W, T, y X del algoritmo BLAST determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación. El programa BLASTN (para secuencias de nucleótidos) utiliza por omisión una longitud de palabra (W) de 11, una expectativa (E) de 10, M = 5, N = -4, y una comparación de ambas cadenas. Para las secuencias de aminoácidos, el programa

BLASTP utiliza por omisión una longitud de palabra de 3, y expectativa (E) de 10, y la matriz de puntuación BLOSUM62 (véase Henikoff y Henikoff, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89: 10915), alineaciones (B) de 50, expectativa (E) de 10, M = 5, N = -4, y una comparación de ambas cadenas.

El algoritmo BLAST también lleva a cabo un análisis estadístico de la similitud entre dos secuencias (véase, por ejemplo, Karlin y Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 90: 5873-5787). Una medida de similitud proporcionada por el algoritmo BLAST es la probabilidad de suma más pequeña (P(N)), que proporciona una indicación de la probabilidad por la cual se presentaría una concordancia entre dos secuencias de nucleótidos o de aminoácidos por azar. Por ejemplo, un ácido nucleico se considera similar a una secuencia de referencia si la probabilidad de suma más pequeña en una comparación del ácido nucleico de prueba con el ácido nucleico de referencia, es menor de aproximadamente 0.2, más preferiblemente menor de aproximadamente 0.01, y de una manera muy preferible menor de aproximadamente 0.001.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos también se puede determinar utilizando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1988) Comput. Appl. Biosci. 4: 11-17), el cual se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalidad por longitud de hueco de 12, y una penalidad de hueco de 4. En adición, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se

puede determinar utilizando el algoritmo de Needleman y Wunsch (1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453), el cual se ha incorporado en el programa Gap del paquete de software GCG (disponible en www.gcg.com), utilizando ya sea una matriz Blossom 62 o bien una matriz PAM250, y un peso de hueco de 16, 14, 12, 10, 8, 6, ó 4, y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, ó 6.

De otra forma que no sea el porcentaje de identidad de secuencias mencionado anteriormente, otra indicación de que dos secuencias de ácidos nucleicos o polipéptidos son sustancialmente idénticas, es que el polipéptido codificado por el primer ácido nucleico reacciona cruzadamente de una manera inmunológica con los anticuerpos reproducidos contra el polipéptido codificado por el segundo ácido nucleico, como se describe a continuación. Por consiguiente, un polipéptido es típicamente sustancialmente idéntico a un segundo polipéptido, por ejemplo, cuando los dos péptidos difieren solamente por sustituciones conservadoras. Otra indicación de que las dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas, es que las dos moléculas o sus complementos se hibridan una con la otra bajo condiciones restringentes, como se describe a continuación. Todavía otra indicación de que las dos secuencias de ácidos nucleicos son sustancialmente idénticas, es que se pueden utilizar los mismos cebadores para amplificar la secuencia.

La frase “ácido nucleico” se utiliza en la presente de una manera intercambiable con el término “polinucleótido”, y se refiere a desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos,

ya sea en una forma de una sola cadena o de doble cadena. El término abarca los ácidos nucleicos que contienen análogos de nucleótidos conocidos o residuos o enlaces de la estructura base modificados, los cuales son sintéticos, se presentan naturalmente, y se presentan no naturalmente, que tienen propiedades de enlace similares a aquéllas del ácido nucleico de referencia, y que se metabolizan de una manera similar a los nucleótidos de referencia. Los ejemplos de estos análogos incluyen, sin limitación, fosforotioatos, fosforamidatos, metil-fosfonatos, metil-fosfonatos quirales, ribonucleótidos de 2-O-metilo, ácidos nucleicos peptídicos (PNAs).

A menos que se indique de otra manera, una secuencia de ácido nucleico particular también abarca implícitamente las variantes conservadoramente modificadas de la misma (por ejemplo, sustituciones de codones degenerados), y las secuencias complementarias, así como la secuencia explícitamente indicada. De una manera específica, como se detalla más adelante, las sustituciones de codones degenerados se pueden lograr mediante la generación de secuencias en donde la tercera posición de uno o más (o todos los) codones seleccionados es sustituida con residuos de base mixta y/o de desoxi-inosina (Batzer y colaboradores (1991), Nucleic Acid Res. 19: 5081; Ohtsuka y colaboradores (1985) J. Biol. Chem. 260: 2605-2608; y Rossolini y colaboradores (1994) Mol. Cell. Probes 8: 91-98).

La frase “operativamente enlazado” se refiere a una relación

funcional entre dos o más segmentos de polinucleótidos (por ejemplo, ADN). Típicamente, se refiere a la relación funcional de una secuencia reguladora de transcripción con una secuencia transcrita. Por ejemplo, una secuencia promotora o potenciadora se enlaza operativamente con una secuencia de codificación si estimula o modula la transcripción de la secuencia de codificación en una célula huésped apropiada o en otro sistema de expresión. En términos generales, las secuencias reguladoras de transcripción del promotor que se enlazan operativamente con una secuencia transcrita, están físicamente contiguas a la secuencia transcrita, es decir, son de acción *cis*. Sin embargo, algunas secuencias reguladoras de transcripción, tales como las potenciadoras, no necesitan estar físicamente contiguas o localizadas en cercana proximidad a las secuencias de codificación cuya transcripción potencian.

Los términos “polipéptido" y "proteína" se utilizan indistintamente en la presente para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos. Los términos se aplican a los polímeros de aminoácidos en donde uno o más residuos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un aminoácido que se presente naturalmente correspondiente, así como a los polímeros de aminoácidos que se presentan naturalmente y a los polímeros de aminoácidos que no se presentan naturalmente. A menos que se indique de otra manera, una secuencia de polipéptido particular también abarca implícitamente las variantes conservadoramente modificadas de la misma.

El término “sujeto” incluye los animales humanos y no humanos. Los animales no humanos incluyen todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, perros, reses, pollos, anfibios, y reptiles. Excepto cuando se observe, los términos “paciente" o "sujeto” se utilizan en la presente indistintamente.

El término “agente contra el cáncer” significa cualquier agente que se pueda utilizar para tratar un trastorno proliferativo celular, tal como cáncer, incluyendo agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos, agentes de radioterapia y radioterapéuticos, agentes dirigidos contra los cánceres, y agentes inmunoterapéuticos.

“Tumor” se refiere al crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sea malignas o benignas, y a todas las células y tejidos pre-cancerosos y cancerosos.

El término “actividad anti-tumoral” significa una reducción en el índice de proliferación, viabilidad, o actividad metastásica de las células tumorales. Una posible forma de mostrar la actividad anti-tumoral es cuando se muestra una declinación en el índice de crecimiento de las células anormales, que se presenta durante la terapia, o la estabilidad o reducción del tamaño del tumor. Esta actividad se puede evaluar utilizando los modelos de tumores *in vitro* o *in vivo* aceptados, incluyendo, pero no limitándose a, los modelos de xenoinjerto, los modelos MMTV, y otros modelos conocidos en el campo para investigar la actividad anti-tumoral.

El término “malignidad” se refiere a un tumor no benigno o a un

cáncer. Como se utiliza en la presente, el término “cáncer” incluye una malignidad caracterizada por un crecimiento celular mal regulado o incontrolado. Los cánceres de ejemplo incluyen: carcinomas, sarcomas, leucemias, y linfomas. El término “cáncer” incluye los tumores malignos primarios (por ejemplo, aquéllos cuyas células no han migrado hacia los sitios del cuerpo del sujeto diferentes del sitio del tumor original), y tumores malignos secundarios (por ejemplo, aquéllos que se presentan a partir de metástasis, la migración de las células tumorales hacia sitios secundarios que son diferentes del sitio del tumor original).

Diferentes aspectos de la invención se describen con mayor detalle en las siguientes secciones y subsecciones.

Estructura y Mecanismo de Activación de los Receptores HER

Los cuatro receptores HER tienen un dominio de enlace a ligando extracelular, un único dominio transmembrana, y un dominio que contiene cinasa de tirosina citoplásmica. El dominio de cinasa de tirosina intracelular de los receptores HER está altamente conservado, aunque el dominio de cinasa de HER3 contiene sustituciones de aminoácidos críticos y, por consiguiente, carece de actividad de cinasa (Guy y colaboradores (1994): PNAS 91, 8132-8136). La dimerización de los receptores HER inducida por el ligando induce la activación de la cinasa, la transfosforilación del receptor sobre los residuos de tirosina en la cola C-terminal, seguida por el reclutamiento y la activación de los efectores de señalización intracelulares (Yarden y Sliwkowski, (2001) Nature Rev 2, 127-137;

Jorissen y colaboradores (2003) Exp Cell Res 284, 31-53.

Las estructuras de cristal de los dominios extracelulares de los HERs han proporcionado alguna perspectiva del proceso de activación del receptor inducida por el ligando (Schlessinger, (2002) Cell 110, 669-672). El dominio extracelular de cada receptor HER consiste en cuatro subdominios: Los subdominios I y III cooperan en la formación del sitio de enlace al ligando, mientras que el subdominio II (y tal vez también el subdominio IV) participa en la dimerización del receptor por medio de interacciones directas de receptor-receptor. En las estructuras del HER1 enlazado al ligando, una horquilla-ß (denominada como el ciclo de dimerización) en el subdominio II interactúa con el ciclo de dimerización del receptor compañero, mediando la dimerización del receptor (Garrett y colaboradores (2002) Cell 110, 763-773; Ogiso y colaboradores (2002) Cell 110, 775-787). En contraste, en las estructuras de los HER1, HER3 y HER4 inactivos, el ciclo de dimerización se ocupa de las interacciones intramoleculares con el subdominio IV, el cual impide la dimerización del receptor en ausencia del ligando (Cho y Leahy, (2002) Science 297, 1330-1333; Ferguson y colaboradores (2003) Mol Cell 12, 541-552; Bouyan y colaboradores (2005) PNAS102, 15024-15029). La estructura de HER2 es única entre los HERs. En ausencia de un ligando, HER2 tiene una conformación que se parece al estado activado por el ligando de HER1 con un ciclo de dimerización protuberante, disponible para interactuar con otros receptores HER (Cho y colaboradores (2003) Nature 421, 756-760;

Garrett y colaboradores (2003) Mol Cell 11, 495-505). Esto puede explicar la mejor capacidad de heterodimerización del HER2.

Aunque las estructuras de cristal del receptor HER proporcionan un modelo para la homo- y hetero-dimerización del receptor HER, el fondo para la prevalencia de algunos homo- y hetero-dímeros de HER sobre otros (Franklin y colaboradores (2004) Cancer Cell 5, 317-328), así como la función conformacional de cada dominio en la dimerización y autoinhibición del receptor (Burgess y colaboradores (2003) Mol Cell 12, 541-552; Mattoon y colaboradores (2004) PNAS101, 923-928) sigue siendo poco claro. Como se describe a continuación, la estructura del cristal de rayos-X de HER3 proporciona más perspectivas.

Estructura de HER3 y Epítopos Conformacionales

Un epítopo conformacional con el que se enlazan las proteínas al antígeno, por ejemplo, el enlace de los anticuerpos anti-HER3 proporcionado en la presente. Por primera vez, se ha demostrado la estructura tridimensional de una forma truncada (residuos 20-640) del dominio extracelular de HER3 que forma complejo con un anticuerpo. El complejo de HER3-MOR09823 Fab y el HER3-MOR09825 se han determinado en una resolución de 3.2 Å y 3.4 Å, respectivamente, y se muestran en la Figura 5A. La divulgación de la presente también muestra por primera vez un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlaza a un estado inactivo de HER3 y estabiliza el receptor en el estado inactivo. Los anticuerpos de la invención también permiten el enlace concurrente de un ligando de

HER3, tal como neurregulina con el receptor HER3.

Aunque hay obligación de proporcionar una teoría, un posible modelo para el mecanismo de acción es que el HER3 típicamente existe en un estado inactivo (cerrado, atado) o activo (abierto). El enlace del ligando induce un cambio conformacional, de tal manera que HER3 existe en el estado activo (abierto), el cual es capaz de enlazarse a los componentes del heterodímero que dan como resultado la activación en la señalización corriente abajo. Los anticuerpos tales como MOR09823 se enlazan al estado inactivo (atado) del HER3 pero no bloquean el sitio de enlace del ligando. Los anticuerpos tales como MOR09823 inhiben HER3 impidiendo las reconfiguraciones estructurales inducidas por el ligando requeridas para que el HER3 haga una transición hasta la conformación activa, impidiendo de esta manera la transducción de señales. En una modalidad, los anticuerpos de la invención o los fragmentos de los mismos se enlazan al estado inactivo (atado) del HER3 pero no bloquean el sitio de enlace del ligando. En otra modalidad, los anticuerpos o fragmentos de los mismos inhiben HER3 impidiendo las reconfiguraciones estructurales inducidas por el ligando requeridas para que HER3 haga una transición hasta la conformación activa, impidiendo de esta manera la transducción de señales. En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza (directamente mantiene, asegura, ata, detiene, enlaza preferencialmente, o favorece) el receptor HER3 en el estado o en la conformación inactiva. En una modalidad, el receptor HER3 inactivo

puede ser susceptible a la internalización preferencial o a la degradación, de tal manera que conduce a la pérdida de los receptores HER3 de superficie celular. Los datos biológicos presentados en la sección de Ejemplos apoya estas modalidades.

Los cristales de HER3 se pueden preparar mediante la expresión de una secuencia de nucleótidos que codifique HER3 ó una variante del mismo en una célula huésped adecuada, y entonces se cristalizan las proteínas purificadas, en la presencia del Fab dirigido por HER3 relevante. De preferencia el polipéptido de HER3 contiene el dominio extracelular (aminoácidos 20 a 640 del polipéptido humano o una versión truncada del mismo, que comprende de preferencia los aminoácidos 20-640) pero carece de los dominios transmembrana e intracelulares.

Los polipéptidos de HER3 también se pueden producir como proteínas de fusión, por ejemplo, para ayudar en la extracción y purificación. Los ejemplos de los componentes de la proteína de fusión incluyen glutationa-S-transferasa (GST), histidina (HIS), hexahistidina (6HIS), GAL4 (dominios de enlace de ADN y/o de activación de transcripción), y beta-galactosidasa. También puede ser conveniente incluir un sitio de disociación proteolítica entre el componente de la proteína de fusión y la secuencia de la proteína de interés para permitir la remoción de las secuencias de proteínas de fusión.

Después de la expresión, las proteínas se pueden purificar y/o concentrar, por ejemplo, mediante cromatografía de afinidad de

metal inmovilizado, cromatografía de intercambio de iones, y/o filtración de gel.

Las proteínas se pueden cristalizar utilizando las técnicas descritas en la presente. Comúnmente, en un proceso de cristalización, una gota que contenga la solución de proteína se mezcla con el regulador de cristalización, y se deja equilibrarse en un recipiente sellado. La equilibración se puede lograr mediante las técnicas conocidas, tales como el método de “gota colgante” o de “gota asentada”. En estos métodos, la gota se cuelga por arriba o se asienta a un lado de un depósito mucho más grande de regulador de cristalización, y se alcanza el equilibrio a través de la difusión de vapor. De una manera alternativa, la equilibración se puede presentar mediante otros métodos, por ejemplo, bajo aceite, a través de una membrana semi-permeable, o mediante difusión sin interfase (véase, por ejemplo, Chayen y colaboradores (2008) Nature Methods 5, 147 -153).

Una vez que se han obtenido los cristales, la estructura se puede resolver mediante las técnicas de difracción de rayos-X conocidas. Muchas técnicas utilizan cristales químicamente modificados, tales como aquéllos modificados mediante derivación de átomo pesado hasta las fases aproximadas. En la práctica, un cristal se remoja en una solución que contiene sales de átomo de metal pesado, o compuestos organometálicos, por ejemplo, cloruro de plomo, tiomalato de oro, timerosal, o acetato de uranilo, que pueden difundirse a través del cristal y se enlazan a la superficie de

la proteína. Las localizaciones de los átomos de metal pesado enlazados se pueden determinar entonces mediante el análisis de difracción de rayos-X del cristal remojado. Los patrones obtenidos en la difracción de un haz monocromático de rayos-X mediante los átomos (centros de dispersión) del cristal se pueden resolver mediante ecuaciones matemáticas para dar las coordenadas matemáticas. Los datos de difracción se utilizan para calcular un mapa de densidad de electrones de la unidad de repetición del cristal. Otro método para obtener la información de fases es empleando una técnica conocida como reemplazo molecular. En este método, se aplican algoritmos de rotación y traslación a un modelo de búsqueda derivado a partir de una estructura relacionada, lo cual da como resultado una orientación aproximada para la proteína de interés (véase Rossmann, (1990) Acta Crystals A 46, 73-82). Los mapas de densidad de electrones se utilizan para establecer las posiciones de los átomos individuales dentro de la celda unitaria del cristal (Blundel y colaboradores (1976) Protein Crystallography, Academic Press).

La presente divulgación describe por primera vez, la estructura tridimensional de HER3 y un Fab de un anticuerpo anti-HER3. Los límites de dominio aproximados del dominio extracelular de HER3 son como sigue; dominio 1: aminoácidos 20-207; dominio 2: aminoácidos 208-328; dominio 3: aminoácidos 329-498; y dominio 4: aminoácidos 499-642. La estructura tridimensional de HER3 y el anticuerpo también permite la identificación de los sitios de enlace

objetivo para los moduladores potenciales de HER3. Los sitios de enlace objetivo preferidos son aquéllos involucrados en la activación de HER3. En una modalidad, el sitio de enlace objetivo se localiza dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3. Por consiguiente, un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlace a cualquiera del dominio 2 ó el dominio 4, y de preferencia a ambos dominios, puede modular la activación de HER3 ya sea evitando que los dominios se disocien unos de otros, o bien modificando las posiciones relativas de los dominios. Por consiguiente, el enlace de un anticuerpo o de un fragmento del mismo con los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 ó del dominio 4, puede hacer que la proteína adopte una conformación que impida la activación. La divulgación de la presente también muestra por primera vez un anticuerpo o un fragmento del mismo que se puede enlazar de una manera concurrente con un ligando de HER3, tal como neurregulina.

En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento del mismo reconocen un estado conformacional específico de HER3, de tal manera que el anticuerpo o el fragmento del mismo impide que HER3 interactúe con un co-receptor (incluyendo, pero no limitándose a, HER1, HER2 y HER4). En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento del mismo impide que HER3 interactúe con un co-receptor mediante la estabilización del receptor HER3 en un estado inactivo o cerrado. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 mediante el enlace con los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3. En este

estado inactivo, el ciclo de dimerización localizado dentro del dominio 2 no se expone y, por consiguiente, no está disponible para la dimerización con otros co-receptores (incluyendo, pero no limitándose a, HER1, HER2 y HER4). En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a la proteína de HER3 humano que tiene un epítopo conformacional que comprende: (i) los residuos de aminoácidos de HER3 265-277 y 315 (del dominio 2), y (ii) los residuos de aminoácidos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1, o un subconjunto de los mismos. En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a los aminoácidos dentro de, o traslapando, los residuos de aminoácidos 265-277 y 315 (del dominio 2), y (ii) los residuos de aminoácidos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1. En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a los aminoácidos dentro de (y/o a las secuencias de aminoácidos que consisten en) los aminoácidos 265-277 y 315 (del dominio 2), y (ii) los residuos de aminoácidos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1, o un subconjunto de los mismos. En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al epítopo conformacional de tal manera que restringe la movilidad del dominio 2 y del dominio 4, estabilizándolo en una conformación inactiva o cerrada. El fracaso para formar la conformación activa da como resultado el fracaso para activar la transducción de señales. En algunas modalidades, el

anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al epítopo conformacional de tal manera que obstruye el ciclo de dimerización dentro del dominio 2, haciendo de esta manera que no esté disponible para la interacción del receptor-receptor. El fracaso para formar los homo- o hetero-dímeros da como resultado el fracaso para activar la transducción de señales.

En otro aspecto, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a un epítopo conformacional del receptor HER, tal como un receptor HER3. En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en el estado inactivo. En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al estado activo del receptor HER3 y lo impulsa hasta el estado inactivo como el estado inactivo. Por consiguiente, el anticuerpo o el fragmento del mismo puede enlazarse ya sea al estado activo o bien al estado inactivo de HER3, pero favorece la formación del estado inactivo e impulsa el estado activo de HER3 hasta el estado inactivo, lo cual da como resultado un fracaso para activar la transducción de señales.

En otro aspecto, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a un epítopo conformacional del receptor HER, tal como un receptor HER3, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER3 fracasa para dimerizarse con un co-receptor para formar un complejo de receptor-receptor. El fracaso para formar un complejo de receptor-receptor impide la activación de

la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando.

En otro aspecto, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza a un epítopo conformacional del receptor HER, tal como un receptor HER3, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al receptor HER3 permite la dimerización con un co-receptor para formar un complejo de receptor-receptor inactivo. La formación del complejo de receptor-receptor inactivo impide la activación de la transducción de señales independiente del ligando. Por ejemplo, en la transducción de señales independiente del ligando, HER3 puede existir en un estado inactivo; sin embargo, la sobre-expresión de HER2 provoca la formación del complejo de HER2-HER3; sin embargo, estos complejos resultantes son inactivos e impiden la activación de la transducción de señales independiente del ligando.

La estructura ilustrada también permite identificar los residuos de aminoácidos de HER3 del núcleo específicos para la interfase de interacción de un anticuerpo o de un fragmento del mismo (por ejemplo, MOR09823) con HER3. Ésta se definió como los residuos que están dentro de 5 Å de la cadena VH de la proteína MOR09823. Los residuos del núcleo son como sigue: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597.

Las estructuras también se pueden utilizar para identificar los residuos de aminoácidos del límite de HER3 para la interfase de

interacción con un anticuerpo o un fragmento del mismo (por ejemplo, MOR09823). Estos residuos pueden ser los residuos de HER3 que fueron de 5 a 8 Å a partir de la cadena VH de la proteína MOR09823. Los residuos del límite son como sigue: Pro262, Val264, Tyr265, Phe270, Leu272, Thr278, Lys314, Gly316, Glu321, Asn566, Ser568, Gly569, Ser570, Thr572, Arg580, Asp581, Gly582, Gly595, Gly598, Ile600.

La estructura ilustrada también permite identificar los residuos de aminoácidos de HER3 del núcleo específicos para la interfase de interacción de un anticuerpo o de un fragmento del mismo (por ejemplo, MOR09823) con HER3. Ésta se definió como los residuos que están dentro de 5 Å de la cadena VL de la proteína MOR09823. Los residuos del núcleo son como sigue: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.

Las estructuras también se utilizaron para identificar los residuos de aminoácidos del límite de HER3 para la interfase de interacción con un anticuerpo o un fragmento del mismo (por ejemplo, MOR09823). Estos residuos fueron los residuos de HER3 que estaban a 5-8 Å a partir de la cadena VL de la proteína MOR09823. Los residuos del límite son como sigue: Asn266, Thr269, Asp571, Arg580, Asp581, His584, Pro590, Ala596, Pro599, Tyr601, Tyr603, Asp605, Gln607, Cys610, Asn616, Cys617, Cys621, Gly623, Pro624.

Como se puede ver en las Tablas 11 y 12 (MOR09823), y en

las Tablas 13 y 14 (MOR09825), respectivamente, la cadena pesada está principalmente involucrada en el enlace de la proteína de enlace al antígeno con los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 del epítopo con menos interacciones con los residuos de aminoácidos del dominio 4, mientras que la cadena ligera está principalmente involucrada con el enlace a los residuos de aminoácidos dentro del dominio 4 del epítopo con menos interacciones con los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2.

Como tal, un experto en la materia, dadas las presentes enseñanzas, puede predecir cuáles residuos y áreas de las proteínas que se enlazan a antígeno se pueden variar sin interferir indebidamente con la capacidad de la proteína de enlace al antígeno para enlazarse al HER3.

Los aminoácidos de la interfase de interacción del núcleo se determinaron como todos los residuos de aminoácidos con cuando menos un átomo menos que, o igual a, 5 Å a partir de la proteína compañera de HER3. Se seleccionó 5 Å como la distancia de corte de la región del núcleo para permitir tener átomos dentro de un radio de van der Waals más un posible límite de hidrógeno mediado por agua. Los aminoácidos de la interfase de interacción del límite se determinaron como todos los residuos de aminoácidos con cuando menos un átomo menos que, o igual a, 8 Å a partir de la proteína compañera de HER3, pero no incluidos en la lista de interacción del núcleo.

En algunas modalidades, se puede emplear cualquier proteína

de enlace al antígeno que se enlace a, que cubra, o que impida la interacción de MOR09823 con cualquiera de los residuos anteriores, para enlazarse a, o para neutralizar, el HER3. En algunas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se enlazan a, o interactúan con, cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3 (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. En algunas modalidades, los anticuerpos y fragmentos de los mismos se enlazan a, o interactúan con, cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3 (SEQ ID NO: 1): Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. En algunas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se enlazan a, o interactúan con, cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3 (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597, Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. En algunas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se enlazan a, o interactúan con, una combinación de los siguientes residuos de HER3 (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597, Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. En

algunas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se enlazan a, o interactúan con, todos los siguientes residuos de HER3 (SEQ ID NO: 1): Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597, Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento del mismo está dentro de 5 angstroms de uno o más de los residuos anteriores. En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento del mismo está a 5 a 8 angstroms de uno o más de los residuos anteriores. En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento del mismo interactúa, bloquea, o está dentro de 8 angstroms de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, ó 50 de los residuos anteriores.

La disponibilidad de las estructuras tridimensionales para el HER3 y el complejo de HER3:MOR09823, por ejemplo, proporciona la estructura para explorar otros anticuerpos de HER3 con mayor detalle. La estructura tridimensional de HER3 permite que se mapeen los epítopos para los anticuerpos monoclonales, y que se infiera su modo de acción, debido a que algunos inhiben, algunos estimulan, y otros no tienen efecto alguno sobre el crecimiento celular. El epítopo conformacional para MOR09823 se ha localizado en los dominios 2 y 4 de HER3. La disponibilidad de las estructuras tridimensionales de este receptor facilitará la determinación del mecanismo de acción preciso de estos agentes inhibidores, y el diseño de nuevos

planteamientos para interferir con la función del receptor HER3. En una modalidad, los anticuerpos de la invención se enlazan al mismo epítopo conformacional que MOR09823.

En algunas modalidades, es especialmente útil el epítopo conformacional enlazado por cualquiera de los anticuerpos enlistados en la Tabla 1. En ciertas modalidades, se puede utilizar un epítopo conformacional de HER3 para aislar los anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlacen al HER3. En ciertas modalidades, se puede utilizar un epítopo conformacional de HER3 para generar anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlacen al HER3. En ciertas modalidades, se puede utilizar un epítopo conformacional de HER3 como un inmunógeno para generar los anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlacen al epítopo conformacional de HER3. En ciertas modalidades, se puede administrar un epítopo conformacional de HER3 a un animal, y subsiguientemente se pueden obtener los anticuerpos que se enlacen al HER3 a partir del animal.

En algunas modalidades, los dominios/regiones que contengan residuos que estén en contacto con, o que sean enterrados por, un anticuerpo, se pueden identificar mediante la mutación de residuos específicos en HER3 (por ejemplo, un antígeno de tipo silvestre), y mediante la determinación de si el anticuerpo o el fragmento del mismo puede enlazarse a la proteína mutada o variante de HER3, o mediante la medición de los cambios de afinidad desde el tipo silvestre. Haciendo un número de mutaciones individuales, se

pueden identificar los residuos que tengan una función directa en el enlace, o que estén en una proximidad suficientemente cercana al anticuerpo, de tal manera que una mutación pueda afectar el enlace entre el anticuerpo y el antígeno. A partir de un conocimiento de estos aminoácidos, se pueden elucidar los dominios o las regiones del antígeno (HER3) que contengan residuos en contacto con el anticuerpo, o que estén cubiertos por el anticuerpo. La mutagénesis empleando las técnicas conocidas, tales como la exploración de alanina, puede ayudar a definir los epítopos funcionalmente relevantes. También se puede emplear la mutagénesis utilizando un protocolo de exploración de arginina/ácido glutámico (véase, por ejemplo, Nanevicz y colaboradores (1995), J. Biol. Chem. 270(37): 21619-21625 y Zupnick y colaboradores (2006), J. Biol. Chem. 281(29): 20464-20473). En general, se utilizan arginina y ácidos glutámicos para sustituir (típicamente de una manera individual) un aminoácido en el polipéptido de tipo silvestre, debido a que estos aminoácidos están cargados y son voluminosos y, por consiguiente, tienen el potencial para interrumpir el enlace entre una proteína de enlace al antígeno y un antígeno en la región del antígeno en donde se introduce la mutación. Las argininas que existen en el antígeno de tipo silvestre son reemplazadas con ácido glutámico. Se puede obtener una variedad de estos mutantes individuales, y se pueden analizar los resultados de enlace recolectados, para determinar cuáles residuos afectan el enlace. Se puede crear una serie de antígenos de HER3 mutantes, teniendo cada antígeno mutante una

sola mutación. El enlace de cada antígeno de HER3 mutante con diferentes anticuerpos o fragmentos de los mismos de HER3, se puede medir y comparar con la capacidad de del anticuerpo seleccionado o de los fragmentos del mismo para enlazarse con el HER3 de tipo silvestre (SEQ ID NO: 1).

Una alteración (por ejemplo, una reducción o un aumento) en el enlace entre un anticuerpo o un fragmento del mismo y un HER3 mutante o variante, como se utiliza en la presente, significa que hay un cambio en la afinidad de enlace (por ejemplo, como se mide mediante los métodos conocidos, tales como la prueba Biacore, o el ensayo basado en gránulos descrito más adelante en los Ejemplos), en la EC_{50}, y/o un cambio (por ejemplo, una reducción) en la capacidad de enlace total de la proteína de enlace al antígeno (por ejemplo, como es evidenciado por una disminución en B_{max} en una gráfica de concentración de la proteína de enlace al antígeno contra la concentración del antígeno). Una alteración significativa en el enlace indica que el residuo mutado está involucrado en el enlace al anticuerpo o al fragmento del mismo.

En algunas modalidades, una reducción significativa en el enlace significa que la afinidad de enlace, la EC_{50}, y/o la capacidad entre un anticuerpo o los fragmentos del mismo y un antígeno de HER3 mutante, se reduce por más del 10 por ciento, por más del 20 por ciento, por más del 40 por ciento, por más del 50 por ciento, por más del 55 por ciento, por más del 60 por ciento, por más del 65 por ciento, por más del 70 por ciento, por más del 75 por ciento, por más

del 80 por ciento, por más del 85 por ciento, por más del 90 por ciento o por más del 95 por ciento en relación con el enlace entre el anticuerpo o un fragmento del mismo y un HER3 de tipo silvestre (por ejemplo, SEQ ID NO: 1).

En algunas modalidades, el enlace de un anticuerpo o fragmentos del mismo se reduce o se incrementa significativamente para una proteína mutante de HER3 que tenga una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más) mutaciones, comparándose con una proteína de tipo silvestre de HER3 (por ejemplo, SEQ ID NO: 1).

Aunque las formas variantes son referenciadas con respecto a la secuencia de tipo silvestre mostrada en la SEQ ID NO: 1, se apreciará que en las variantes alélicas o de empalme de HER3 los aminoácidos podrían ser diferentes. También se contemplan los anticuerpos o fragmentos de los mismos que muestren un enlace significativamente alterado (por ejemplo, un enlace más bajo o más alto) para esas formas alélicas de HER3.

En adición a los aspectos estructurales generales de los anticuerpos, se puede examinar la interacción más específica entre el parátopo y el epítopo a través de planteamientos estructurales. En una modalidad, la estructura de las regiones determinantes de complementariedad contribuye a un parátopo, a través del cual un anticuerpo es capaz de enlazarse a un epítopo. La forma de este parátopo se puede determinar en un número de formas. Se pueden emplear planteamientos tradicionales de examinación estructural,

tales como RMN o cristalografía de rayos-X. Estos planteamientos pueden examinar la forma del parátopo solo, o mientras se enlaza al epítopo. De una manera alternativa, se pueden generar modelos moleculares *in silico*. Se puede generar una estructura a través de la modelación de homología, auxiliada con un paquete comercial, tal como el paquete de modelación InsightII de Accelrys (San Diego, Calif.). Dicho de una manera breve, se puede utilizar la secuencia del anticuerpo que se vaya a examinar, para hacer una búsqueda contra una base de datos de las proteínas de estructuras conocidas, tales como el Banco de Datos de Proteínas. Después de identificar las proteínas homólogas con estructuras conocidas, se utilizan estas proteínas homólogas como las plantillas de la modelación. Cada una de las posibles plantillas se puede alinear, por consiguiente, produciendo alineaciones de secuencias basadas en la estructura entre las plantillas. La secuencia del anticuerpo con la estructura desconocida se puede alinear entonces con estas plantillas para generar un modelo molecular para el anticuerpo con la estructura desconocida. Como será apreciado por un experto en la materia, existen muchos métodos alternativos para generar estas estructuras *in silico*, cualquiera de los cuales se puede utilizar. Por ejemplo, se puede emplear un proceso similar al descrito en Hardman y colaboradores, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Expedida Número 5,958,708 que emplea QUANTA (Poligen Corp., Waltham, Mass.), y CHARM (Brooks y colaboradores (1983), J. Comp. Chem. 4: 187) (incorporados a la presente en su totalidad

como referencia).

No solamente la forma del parátopo es importante en la determinación de si y qué tan bien se enlazará un posible parátopo a un epítopo, pero la interacción misma entre el epítopo y el parátopo es una fuente de gran información en el diseño de los anticuerpos variantes. Como es apreciado por un experto en la materia, existe una variedad de formas en las que se puede estudiar esta interacción. Una manera es utilizar el modelo estructural generado, tal vez como se describe anteriormente, y entonces utilizar un programa, tal como InsightII (Accelrys, San Diego, Calif.), el cual tiene un módulo de atraque, el cual, entre otras cosas, es capaz de llevar a cabo una búsqueda Monte Carlo sobre los espacios conformacionales y de orientación entre el parátopo y su epítopo. El resultado es que se puede estimar en dónde y la manera en que el epítopo interactúa con el parátopo. En una modalidad, solamente se utiliza un fragmento o una variante del epítopo para asistir en la determinación de las interacciones relevantes. En una modalidad, se utiliza el epítopo entero en la modelación de la interacción entre el parátopo y el epítopo.

A través del uso de estas estructuras modeladas, se puede predecir cuáles residuos son los más importantes en la interacción entre el epítopo y el parátopo. Por consiguiente, en una modalidad, se puede seleccionar fácilmente cuáles residuos cambiar con el objeto de alterar las características de enlace del anticuerpo. Por ejemplo, puede ser evidente, a partir de los modelos de atraque, que

las cadenas laterales de ciertos residuos en el parátopo pueden impedir estéricamente el enlace del epítopo, y por consiguiente, puede ser benéfico alterar estos residuos hasta tener residuos con cadenas laterales más pequeñas. Se puede determinar esto de muchas formas. Por ejemplo, se puede simplemente mirar los dos modelos y estimar las interacciones basándose en los grupos funcionales y en la proximidad. De una manera alternativa, se pueden llevar a cabo emparejamientos repetidos de epítopo y parátopo, como se describe anteriormente, con el objeto de obtener interacciones de energía más favorables. También se pueden determinar estas interacciones para una variedad de variantes del anticuerpo con el fin de determinar formas alternativas en donde el anticuerpo se pueda enlazar al epítopo. También se pueden combinar los diferentes modelos para determinar la manera en que se debería alterar la estructura de los anticuerpos con el objeto de obtener un anticuerpo con las características particulares que se deseen.

Los modelos determinados anteriormente se pueden probar a través de diferentes técnicas. Por ejemplo, la energía de interacción se puede determinar con los programas discutidos anteriormente con el objeto de determinar cuáles de las variantes se examinará adicionalmente. También, se utilizan las interacciones coulúmbicas y de van der Waals para determinar las energías de interacción del epítopo y los parátopos variantes. También se utiliza la mutagénesis dirigida al sitio para ver si los cambios predichos en la estructura del

anticuerpo realmente dan como resultado los cambios deseados en las características de enlace. De una manera alternativa, se pueden hacer cambios al epítopo con el fin de verificar que los modelos son correctos o para determinar los temas generales de enlace que puedan presentarse entre el parátopo y el epítopo.

Como será apreciado por un experto en la materia, aunque estos modelos proporcionarán la guía necesaria para hacer los anticuerpos y las variantes de los mismos de las presentes modalidades, todavía puede ser deseable llevar a cabo las pruebas de rutina de los modelos *in silico*, tal vez a través de estudios *in vitro*. En adición, como será evidente para un experto en la materia, cualquier modificación también puede tener efectos secundarios adicionales sobre la actividad del anticuerpo. Por ejemplo, aunque cualquier alteración predicha por dar como resultado un mayor enlace, puede inducir un mayor enlace, también puede provocar otros cambios estructurales que podrían reducir o alterar la actividad del anticuerpo. La determinación de si éste es el caso o no, es rutinaria en la materia y se puede lograr de muchas maneras. Por ejemplo, la actividad se puede probar a través de una prueba ELISA. De una manera alternativa, las muestras se pueden probar a través del uso de un aparato de resonancia de plasmón superficial.

Anticuerpos de HER3

La presente invención proporciona anticuerpos que reconocen un epítopo conformacional de HER3. La invención se basa en el hallazgo sorprendente de que una clase de anticuerpos contra HER3,

bloquean las sendas de transducción de señales de HER3 tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. en la Tabla 1 se da a conocer una clase de anticuerpos que se enlazan al epítopo de conformación particular de HER3. En una modalidad, los anticuerpos inhiben la señalización de HER3 tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. En otra modalidad, los anticuerpos se enlazan a HER3 y no bloquean el enlace del ligando de HER al sitio de enlace de ligando (es decir, tanto el ligando como el anticuerpo pueden enlazarse a HER3 de una manera concurrente).

La presente invención proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente con la proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), comprendiendo estos anticuerpos un dominio VH que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, y 375. La presente invención proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente con la proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), comprendiendo estos anticuerpos un dominio VL que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, y 374. La presente invención también proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente con la proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), comprendiendo estos anticuerpos una VH CDR que tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las VH CDRs enlistadas en la Tabla 1 más adelante.

En particular, la invención proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente a la proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), comprendiendo estos anticuerpos (o de una manera alternativa, consistiendo en) una, dos, tres, cuatro, cinco o más VH CDRs que tienen una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las VH CDRs enlistadas en la Tabla 1 más adelante.

Otros anticuerpos de la invención incluyen aminoácidos que se han mutado, y no obstante tienen cuando menos el 60, 70, 80, 90, 95, o 98 por ciento de identidad en las regiones CDR con las regiones CDR ilustradas en las secuencias descritas en la Tabla 1. En algunas modalidades, incluye secuencias de aminoácidos mutantes en donde no más de 1, 2, 3, 4 ó 5 aminoácidos han sido mutados en las regiones CDR, cuando se comparan con las regiones CDR ilustradas en la secuencia descrita en la Tabla 1, mientras que todavía mantienen su especificidad por el epítopo del anticuerpo original.

Otros anticuerpos de la invención incluyen aminoácidos que se han mutado, y no obstante tienen cuando menos el 60, 70, 80, 90, 95, o 98 por ciento de identidad en las regiones de estructura con las regiones de estructura ilustradas en las secuencias descritas en la Tabla 1. En algunas modalidades, incluye secuencias de aminoácidos mutantes en donde no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 aminoácidos se han mutado en las regiones de estructura, cuando se comparan con las regiones de estructura ilustradas en la secuencia descrita en la Tabla 1, mientras que todavía mantienen su

especificidad por el epítopo del anticuerpo original. La presente invención también proporciona secuencias de ácidos nucleicos que codifican VH, VL, la cadena pesada de longitud completa, y la cadena ligera de longitud completa de los anticuerpos que se enlazan específicamente a la proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo).

Los anticuerpos de HER3 de la invención se enlazan al epítopo conformacional de HER3, el cual comprende los residuos de aminoácidos a partir del dominio 2 y del dominio 4 de HER3.

Tabla 1

Ejemplos de Anticuerpos HER3 de la Presente Invención

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
MOR09823		
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 8 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 9 (Chotia)	HCDR2	GAVGR
SEQ ID NO: 10 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 11 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 12 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 13 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 14	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS

SEQ ID NO:	Región Ab	
		LQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 15	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRTYYPDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 16	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGT CTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGA TCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGA GCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCT TGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAG CACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTT CTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCA CTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGC CTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTA TTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCC TACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAG TTGAAATTAAA
SEQ ID NO:	ADN VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCG

SEQ ID NO:	Región Ab	
17		GCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAG CCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCC GGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGAT GAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGG AAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTA CTGGTGCTGTTGGTCGTACTTATTAT CCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTAC CATTTCACGTGATAATTCGAAAAACA CCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG CGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGG TTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCC TGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 18	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 19	Pesada IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRTYYPDSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR09824		
SEQ ID NO: 20 (Kabat)	HCDR1	SYAMS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 21 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 25 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 26 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 27 (Chotia)	HCDR2	SAWGHV
SEQ ID NO: 28 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 29 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 30 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 31 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 33	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 34	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGT CTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGA TCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGA GCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCT TGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAG CACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTT CTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCC

SEQ ID NO:	Región Ab	
		CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCA CTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGC CTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTA TTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCC TACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAG TTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 35	ADN VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCG GCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAG CCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCC GGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGAT GAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGG AAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTA TTTCTGCTTGGGGTCATGTTAAGTAT TATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTT TACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAA CACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTA TTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAG GGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCAC CCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 36	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG

SEQ ID NO:	Región Ab	
		ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	Pesada IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR09825		
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 39 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 40 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 41 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 42 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 43 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 44 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 45 (Chotia)	HCDR2	NSQGKS
SEQ ID NO: 46 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 47 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 48 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 49 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 50	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 51	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 52	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGT CTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGA TCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGA GCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCT TGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAG CACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTT CTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCA CTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGC CTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTA TTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCC TACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAG TTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 53	ADN VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCG GCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAG CCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCC GGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGAT GAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGG AAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGCTA TTAATTCTCAGGGTAAGTCTACTTATT ATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTT ACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAA

SEQ ID NO:	Región Ab	
		CACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTA TTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAG GGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCAC CCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 54	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 55	Pesada IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
		NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR09974		
SEQ ID NO: 56 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 57 (Kabat)	HCDR2	VINPSGNFTNYADSVKG
SEQ ID NO: 58 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 59 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO:	LCDR2	GASSLQS

SEQ ID NO:	Región Ab	
60 (Kabat)		
SEQ ID NO: 61 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 62 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 63 (Chotia)	HCDR2	NPSGNF
SEQ ID NO: 64 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 65 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 66 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 67 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 68	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ

SEQ ID NO:	Región Ab	
		GTKVEIK
SEQ ID NO: 69	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 70	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGT CTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGA TCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGA GCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCT TGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAG CACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTT CTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCA CTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGC CTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTA TTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCC TACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAG TTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 71	ADN VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCG GCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAG

SEQ ID NO:	Región Ab	
		CCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCC GGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGAT GAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGG AAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTA TTAATCCTTCTGGTAATTTTACTAATT ATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTT ACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAA CACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTA TTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAG GGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCAC CCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 72	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 73	Pesada IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10452		
SEQ ID NO: 74 (Kabat)	HCDR1	SYAMS

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
SEQ ID NO: 75 (Kabat)	HCDR2	NTSPIGYTYYAGSVKG
SEQ ID NO: 76 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 77 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 78 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 79 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 80 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 81 (Chotia)	HCDR2	SPIGY
SEQ ID NO: 82 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 83 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 84 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 85 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 86	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 87	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSN TSPIGYTYYAGSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 88	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGT CTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGA TCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGA GCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCT TGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAG CACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTT CTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCC

SEQ ID NO:	Región Ab	
		CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCA CTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGC CTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTA TTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCC TACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAG TTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 89	ADN VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCG GCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAG CCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCC GGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGAT GAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGG AAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCAATA CTTCTCCTATTGGTTATACTTATTATG CTGGTTCTGTTAAGGGTCGTTTTACC ATTTCACGTGATAATTCGAAAAACAC CCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGC GTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTAT TGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTT TTGATATTTGGGGCCAAGGCACCCTG GTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 90	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG

SEQ ID NO:	Región Ab	
		ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEA
SEQ ID NO: 91	Cadena Pesada (solo dominios VH y CH1)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSN TSPIGYTYYAGSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKS
MOR10701		
SEQ ID NO: 92 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 93 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRSTYYPDSVKG

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 94 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 95 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 96 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 97 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 98 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 99 (Chotia)	HCDR2	GAVGRS
SEQ ID NO: 100 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 101 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 102 (Chotia)	LCDR2	GAS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 103 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 104	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 105	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRSTYYPDSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 106	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA

SEQ ID NO:	Región Ab	
		GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 107	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGA CAGGCGCCGTGGGCAGAAGCACCTA CTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 108	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ

SEQ ID NO:	Región Ab	
		GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 109	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRSTYYPDSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS

SEQ ID NO:	Región Ab	
		VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10702		
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 111 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
SEQ ID NO: 112 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 116 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 117 (Chotia)	HCDR2	SAWGHV

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 118 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 119 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 120 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 121 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 122	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 123	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 124	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA

SEQ ID NO:	Región Ab	
		CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 125	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGA TCAGCGCCTGGGGCCACGTGAAGTA CTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT

SEQ ID NO:	Región Ab	
		GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 126	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 127	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT

SEQ ID NO:	Región Ab	
		LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703		
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 130 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 131 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 132 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 134 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 135 (Chotia)	HCDR2	NSQGKS
SEQ ID NO: 136 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 137 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 138 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 139 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 140	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 141	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 142	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 143	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT

SEQ ID NO:	Región Ab	
		GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCA TCAACAGCCAGGGCAAGAGCACCTA CTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 144	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 145	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKN

SEQ ID NO:	Región Ab	
		TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 N52S		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	HCDR2	AI**S**SQGKSTYYADSVKG

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 149 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 150 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 152 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 153 (Chotia)	HCDR2	**S**SQGKS
SEQ ID NO: 154 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 155 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 156 (Chotia)	LCDR2	GAS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 157 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 158	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 159	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**S** SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 160	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC

SEQ ID NO:	Región Ab	
		CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 161	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCA TCAGCAGCCAGGGCAAGAGCACCTA CTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 162	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL

SEQ ID NO:	Región Ab	
		NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 163	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**S** SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 N52G		

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 165 (Kabat)	HCDR2	AI**G**SQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 170 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 171 (Chotia)	HCDR2	**G**SQGKS
SEQ ID NO: 172 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
SEQ ID NO: 173 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 174 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 175 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 176	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 177	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**G** SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 178	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA

SEQ ID NO:	Región Ab	
		GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 179	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCA TCGGCAGCCAGGGCAAGAGCACCTA CTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 180	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 181	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**G** SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG

SEQ ID NO:	Región Ab	
		FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 N52S_S52aN		
SEQ ID NO: 182 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	HCDR2	AI**SN**QGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 186 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 187 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 188 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
SEQ ID NO: 189 (Chotia)	HCDR2	**SN**QGKS
SEQ ID NO: 190 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 191 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 192 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 193 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 194	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 195	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**S** **N**QGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 196	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 197	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCA TCAGCAACCAGGGCAAGAGCACCTA CTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA

SEQ ID NO:	Región Ab	
		GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 198	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 199	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI**S** **N**QGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP

SEQ ID NO:	Región Ab	
		SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 A50V_N52S		
SEQ ID NO: 200 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 201 (Kabat)	HCDR2	**V**I**S**SQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 202 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 203 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 204 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
SEQ ID NO: 205 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 206 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 207 (Chotia)	HCDR2	**S**SQGKS
SEQ ID NO: 208 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 209 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 210 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 211 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 212	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

SEQ ID NO:	Región Ab	
213		FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS**V**I**S** SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 214	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 215	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC

SEQ ID NO:	Región Ab	
		AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTCA TCAGCAGCCAGGGCAAGAGCACCTA CTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 216	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 217	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS**V**I**S** SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS

SEQ ID NO:	Región Ab	
		KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 A50V_N52G		
SEQ ID NO: 218 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 219 (Kabat)	HCDR2	**V**I**G**SQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 220 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 221 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 222 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 224 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 225 (Chotia)	HCDR2	**G**SQGKS
SEQ ID NO: 226 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 227 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 228 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 229 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 230	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 231	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS**V**I**G** SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 232	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 233	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTCA TCGGCAGCCAGGGCAAGAGCACCTA CTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 234	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
SEQ ID NO: 235	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVS**V**I**G** SQGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 S52aA		
SEQ ID NO: 236 (Kabat)	HCDR1	SYAMS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 237 (Kabat)	HCDR2	AIN**A**QGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 238 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 239 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 240 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 241 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 242 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 243 (Chotia)	HCDR2	N**A**QGKS
SEQ ID NO: 244 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 245 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
SEQ ID NO: 246 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 247 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 248	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 249	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN **A**QGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 250	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC

SEQ ID NO:	Región Ab	
		CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 251	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCA TCAACGCCCAGGGCAAGAGCACCTA CTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 252	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE

SEQ ID NO:	Región Ab	
		DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 253	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN **A**QGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Región Ab	
MOR10703 S52aT		
SEQ ID NO: 254 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 255 (Kabat)	HCDR2	AIN**T**QGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 256 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 257 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 258 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 259 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 260 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 261 (Chotia)	HCDR2	N**T**QGKS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 262 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 263 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 264 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 265 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 266	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 267	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN **T**QGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 268	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC

SEQ ID NO:	Región Ab	
		AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 269	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGCCA TCAACACCCAGGGCAAGAGCACCTA CTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC

SEQ ID NO:	Región Ab	
		GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 270	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 271	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN **T**QGKSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

SEQ ID NO:	Región Ab	
		EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10701 R55S		
SEQ ID NO: 272 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 273 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG**S**STYYPDSVKG
SEQ ID NO: 274 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 275 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 276 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 277 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
SEQ ID NO: 278 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 279 (Chotia)	HCDR2	GAVG**S**S
SEQ ID NO: 280 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 281 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 282 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 283 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 284	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 285	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTG AVG**S**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTL

SEQ ID NO:	Región Ab	
		YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 286	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 287	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGA CAGGCGCCGTGGGCAGCAGCACCTA

SEQ ID NO:	Región Ab	
		CTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 288	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 289	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTG AVG**S**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV

SEQ ID NO:	Región Ab	
		VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10701 R55G		
SEQ ID NO: 290 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 291 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG**G**STYYPDSVKG
SEQ ID NO: 292 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 293 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 294 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 295 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 296 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 297 (Chotia)	HCDR2	GAVG**G**S
SEQ ID NO: 298 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 299 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 300 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 301 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 302	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE

SEQ ID NO:	Región Ab	
		DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 303	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTG AVG**G**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 304	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 305	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG

SEQ ID NO:	Región Ab	
		CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGA CAGGCGCCGTGGGCGGAAGCACCTA CTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 306	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 307	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTG

SEQ ID NO:	Región Ab	
		AVG**G**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10701 R55K		
SEQ ID NO: 308 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 309 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG**K**STYYPDSVKG

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
SEQ ID NO: 310 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 311 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 312 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 313 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 314 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 315 (Chotia)	HCDR2	GAVG**K**S
SEQ ID NO: 316 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 317 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 318 (Chotia)	LCDR2	GAS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 319 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 320	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 321	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTG AVG**K**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 322	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC

SEQ ID NO:	Región Ab	
		CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 323	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGA CAGGCGCCGTGGGCAAAAGCACCTA CTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAA GAACACCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGAC GAGGGCTTCGACATCTGGGGCCAGG GCACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 324	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL

SEQ ID NO:	Región Ab	
		NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 325	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTG AVG**K**STYYPDSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10701 supresión		

SEQ ID NO:	**Región Ab**	
S56		
SEQ ID NO: 326 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 327 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 328 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 329 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 330 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 331 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 332 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 333 (Chotia)	HCDR2	GAVGRT

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 334 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 335 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 336 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 337 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 338	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 339	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTG AVGRTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 340	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGA CAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCC AGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGG CCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAA GGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACCATCA GCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGC CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCA GCTTCCCCACCACCTTCGGCCAGGG CACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 341	ADN VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCG GAGGCCTGGTGCAGCCTGGCGGCAG CCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCAGC GGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGC AAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGA CAGGCGCCGTGGGCAGAACCTACTA CCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGA

SEQ ID NO:	Región Ab	
		ACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGC CTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGT ACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGA GGGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGC ACCCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 342	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 343	Pesada IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTG AVGRTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDI WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP

SEQ ID NO:	Región Ab	
		SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR12609		
SEQ ID NO: 344 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 345 (Kabat)	HCDR2	VINGLGYTTFYADSVKG
SEQ ID NO: 346 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 347 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 348 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 349 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 350 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 351 (Chotia)	HCDR2	NGLGYT
SEQ ID NO: 352 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 353 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 354 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 355 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 356	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 357	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVIN GLGYTTFYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 358	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGT CTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGA TCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGA GCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCT TGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAG CACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTT CTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCA CTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGC CTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTA TTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCC TACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAG TTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 359	ADN VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCG GCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAG CCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCC

SEQ ID NO:	Región Ab	
		GGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGAT GAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGG AAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGTTA TTAATGGTCTTGGTTATACTACTTTTT ATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTT ACCATTTCACGTGATAATTCGAAAAA CACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTA TTATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAG GGTTTTGATATTTGGGGCCAAGGCAC CCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 360	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 361	Pesada IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVIN GLGYTTFYADSVKGRFTISRDNSKNTL

SEQ ID NO:	Región Ab	
		YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR12610		
SEQ ID NO: 362 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 363 (Kabat)	HCDR2	GTGPYGGTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 364 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 365 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 366 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 367 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 368 (Chotia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 369 (Chotia)	HCDR2	GPYGG
SEQ ID NO: 370 (Chotia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 371 (Chotia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 372 (Chotia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 373 (Chotia)	LCDR3	YSSFPT

SEQ ID NO:	Región Ab	
SEQ ID NO: 374	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 375	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGT GPYGGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 376	ADN VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGT CTAGCCTGAGCGCGAGCGTGGGTGA TCGTGTGACCATTACCTGCAGAGCGA GCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCT TGGTACCAGCAGAAACCAGGTAAAG CACCGAAACTATTAATTTATGGTGCTT CTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCCGTCC CGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCA CTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGC CTGCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTA TTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTCC

SEQ ID NO:	Región Ab	
		TACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAG TTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 377	ADN VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCG GCGGCCTGGTGCAACCGGGCGGCAG CCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCCTCC GGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGAT GAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCTGGG AAGGGTCTCGAGTGGGTGAGCGGTA CTGGTCCTTATGGTGGTACTTATTAT CCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTAC CATTTCACGTGATAATTCGAAAAACA CCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG CGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGG TTTTGATATTTGGGGCCAAGGCACCC TGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 378	Ligera Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ GISNWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

SEQ ID NO:	Región Ab	
		VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 379	Pesada IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGT GPYGGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFD IWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Otros anticuerpos de la invención incluyen aquéllos en donde los aminoácidos o ácidos nucleicos que codifican los aminoácidos se han mutado, y no obstante, tienen cuando menos el 60, 70, 80, 90,

95, 96, 97, 98, y 99 por ciento de identidad con las secuencias descritas en la Tabla 1. En algunas modalidades, incluyen secuencias de aminoácidos mutantes, en donde se han mutado no más de 1, 2, 3, 4 ó 5 aminoácidos en las regiones variables cuando se comparan con las regiones variables ilustradas en la secuencia descrita en la Tabla 1, mientras que conservan sustancialmente la misma actividad terapéutica.

Debido a que cada uno de estos anticuerpos o fragmentos de los mismos puede enlazarse a HER3, las secuencias VH, VL, de cadena ligera de longitud completa, y de cadena pesada de longitud completa (las secuencias de aminoácidos y las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos) se pueden "mezclar y emparejar" para crear otros anticuerpos de enlace con HER3 de la invención. Estos anticuerpos de enlace con HER3 "mezclados y emparejados" se pueden probar utilizando los ensayos de enlace conocidos en la materia (por ejemplo, ELISAs, y otros ensayos descritos en la sección de Ejemplos). Cuando estas cadenas se mezclan y se emparejan, una secuencia VH a partir de un emparejamiento de VH/VL particular debe ser reemplazada con una secuencia VH estructuralmente similar. De la misma manera, una secuencia de cadena pesada de longitud completa a partir de un emparejamiento particular de cadena pesada de longitud completa / cadena ligera de longitud completa, debe ser reemplazada con una secuencia de cadena pesada de longitud completa estructuralmente similar. De la misma manera, una secuencia VL a partir de un

emparejamiento de VH/VL particular debe ser reemplazada con una secuencia VL estructuralmente similar. De la misma manera, una secuencia de cadena ligera de longitud completa a partir de un emparejamiento particular de cadena pesada de longitud completa / cadena ligera de longitud completa debe ser reemplazada con una secuencia de cadena ligera de longitud completa estructuralmente similar. De conformidad con lo anterior, en un aspecto, la invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado o un fragmento del mismo, que tiene: una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, y 375; y una región variable de cadena ligera, la cual comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, y 374; en donde el anticuerpo se enlaza específicamente al HER3 (por ejemplo, humano y/o de cinomolgo).

En otro aspecto, la presente invención proporciona anticuerpos de enlace con HER3 que comprenden las cadenas pesadas y las cadenas ligeras CDR1s, CDR2s y CDR3s como se describe en la Tabla 1, o combinaciones de las mismas. Las secuencias de aminoácidos de las VH CDR1s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236,

242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368. Las secuencias de aminoácidos de las VH CDR2s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369. Las secuencias de aminoácidos de las VH CDR3s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370. Las secuencias de aminoácidos de las VL CDR1s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371. Las secuencias de aminoácidos de las VL CDR2s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372. Las secuencias de aminoácidos de las VL CDR3s de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373. Las regiones CDR se delinean utilizando el sistema Kabat (Kabat y colaboradores (1991)

Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos), NIH Publicación No. 91-3242; Chotia y colaboradores (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chotia y colaboradores (1989) Nature 342: 877-883; y Al-Lazikani y colaboradores (1997) J. Mol. Biol. 273, 927-948).

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 2; una CDR2 de la SEQ ID NO: 3; una CDR3 de la SEQ ID NO: 4; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 5; una CDR2 de la SEQ ID NO: 6; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 7.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 20; una CDR2 de la SEQ ID NO: 21; una CDR3 de la SEQ ID NO: 22; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 23; una CDR2 de la SEQ ID NO: 24; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 25.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 38; una CDR2 de la SEQ ID NO: 39; una CDR3 de la SEQ ID NO: 40; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 41; una CDR2 de la SEQ ID NO: 42; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 43.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a

HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 56; una CDR2 de la SEQ ID NO: 57; una CDR3 de la SEQ ID NO: 58; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 59; una CDR2 de la SEQ ID NO: 60; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 61.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 74; una CDR2 de la SEQ ID NO: 75; una CDR3 de la SEQ ID NO: 76; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 77; una CDR2 de la SEQ ID NO: 78; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 79.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 92; una CDR2 de la SEQ ID NO: 93; una CDR3 de la SEQ ID NO: 94; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 95; una CDR2 de la SEQ ID NO: 96; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 97.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 110; una CDR2 de la SEQ ID NO: 111; una CDR3 de la SEQ ID NO: 112; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 113; una CDR2 de la SEQ ID NO: 114; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 115.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la

SEQ ID NO: 128; una CDR2 de la SEQ ID NO: 129; una CDR3 de la SEQ ID NO: 130; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 131; una CDR2 de la SEQ ID NO: 132; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 133.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 146; una CDR2 de la SEQ ID NO: 147; una CDR3 de la SEQ ID NO: 148; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 149; una CDR2 de la SEQ ID NO: 150; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 151.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 164; una CDR2 de la SEQ ID NO: 165; una CDR3 de la SEQ ID NO: 166; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 167; una CDR2 de la SEQ ID NO: 168; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 169.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 182; una CDR2 de la SEQ ID NO: 183; una CDR3 de la SEQ ID NO: 184; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 185; una CDR2 de la SEQ ID NO: 186; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 187.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 200; una CDR2 de la SEQ ID NO: 201; una CDR3 de la

SEQ ID NO: 202; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 203; una CDR2 de la SEQ ID NO: 204; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 205.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 218; una CDR2 de la SEQ ID NO: 219; una CDR3 de la SEQ ID NO: 220; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 221; una CDR2 de la SEQ ID NO: 222; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 223.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 236; una CDR2 de la SEQ ID NO: 237; una CDR3 de la SEQ ID NO: 238; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 239; una CDR2 de la SEQ ID NO: 240; y a CDR3 de la SEQ ID NO: 241.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 254; una CDR2 de la SEQ ID NO: 255; una CDR3 de la SEQ ID NO: 256; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 257; una CDR2 de la SEQ ID NO: 258; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 259.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 272; una CDR2 de la SEQ ID NO: 273; una CDR3 de la SEQ ID NO: 274; una región variable de cadena ligera CDR1 de la

SEQ ID NO: 275; una CDR2 de la SEQ ID NO: 276; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 277.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 290; una CDR2 de la SEQ ID NO: 291; una CDR3 de la SEQ ID NO: 292; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 293; una CDR2 de la SEQ ID NO: 294; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 295.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 308; una CDR2 de la SEQ ID NO: 309; una CDR3 de la SEQ ID NO: 310; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 311; una CDR2 de la SEQ ID NO: 312; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 313.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 326; una CDR2 de la SEQ ID NO: 327; una CDR3 de la SEQ ID NO: 328; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 329; una CDR2 de la SEQ ID NO: 330; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 331.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 344; una CDR2 de la SEQ ID NO: 345; una CDR3 de la SEQ ID NO: 346; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 347; una CDR2 de la SEQ ID NO: 348; y una CDR3 de la

SEQ ID NO: 349.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 362; una CDR2 de la SEQ ID NO: 363; una CDR3 de la SEQ ID NO: 364; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 365; una CDR2 de la SEQ ID NO: 366; y una CDR3 de la SEQ ID NO: 367.

En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO. 15 y una VL de la SEQ ID NO: 14. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 33 y una VL de la SEQ ID NO: 32. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 51 y una VL de la SEQ ID NO: 50. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 69 y una VL de la SEQ ID NO: 68. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 87 y una VL de la SEQ ID NO: 86. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 105 y una VL de la SEQ ID NO: 104. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 123 y una VL de la SEQ ID NO: 122. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 141 y una VL de la SEQ ID NO: 140. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3

comprende una VH de la SEQ ID NO: 159 y una VL de la SEQ ID NO: 158. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 177 y una VL de la SEQ ID NO: 176. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 195 y una VL de la SEQ ID NO: 194. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 213 y una VL de la SEQ ID NO: 212. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 231 y una VL de la SEQ ID NO: 230. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 249 y una VL de la SEQ ID NO: 248. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 267 y una VL de la SEQ ID NO: 266. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 285 y una VL de la SEQ ID NO: 284. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 303 y una VL de la SEQ ID NO: 302. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 321 y una VL de la SEQ ID NO: 320. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 339 y una VL de la SEQ ID NO: 338. En una modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 357 y una VL de la SEQ ID NO: 356. En una

modalidad específica, un anticuerpo que se enlaza a HER3 comprende una VH de la SEQ ID NO: 375 y una VL de la SEQ ID NO: 374. En una modalidad, los anticuerpos de HER3 son anticuerpos antagonistas. En ciertas modalidades, un anticuerpo que se enlaza a HER3 es un anticuerpo que se describe en la Tabla 1.

Como se utiliza en la presente, un anticuerpo humano comprende regiones variables de cadena pesada o ligera o cadenas pesada o ligera de longitud completa que son "el producto de" o "derivados de" una secuencia de la línea germinal particular si las regiones variables o las cadenas del anticuerpo de longitud completa se obtienen a partir de un sistema que utiliza genes de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los sistemas incluyen inmunizar a un ratón transgénico que lleva genes de inmunoglobulina humana con el antígeno de interés o rastrear una librería de genes e inmunoglobulina humana exhibida en fagos con el antígeno de interés. Un anticuerpo humano que es "el producto de" o "derivado de" una secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana se puede identificar como tal, comparando la secuencia de aminoácidos del anticuerpo humano con las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas de la línea germinal humana, y seleccionando las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana que estén más cercanas en su secuencia (es decir, el mayor porcentaje de identidad) con la secuencia del anticuerpo humano. Un anticuerpo humano que es "el producto de" o "derivado de" una secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana

particular puede contener diferencias de aminoácidos comparándose con la secuencia de la línea germinal, debido a, por ejemplo, mutaciones somáticas que se presentan naturalmente o la introducción intencional de mutaciones dirigidas al sitio. Sin embargo, en las regiones de estructura VH o VL, un anticuerpo humano típicamente seleccionado es cuando menos el 90 por ciento idéntico en la secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos codificada por un gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana y contiene residuos de aminoácidos que identifican el anticuerpo humano como humano cuando se compara con las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal de aminoácidos de otras especies (por ejemplo, secuencias de la línea germinal de murino). En ciertos casos, un anticuerpo humano puede ser cuando menos el 60 por ciento, el 70 por ciento, el 80 por ciento, el 90 por ciento, o cuando menos el 95 por ciento, o incluso cuando menos el 96 por ciento, el 97 por ciento, el 98 por ciento, o el 99 por ciento idéntico en la secuencia de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. Típicamente, un anticuerpo humano recombinante exhibirá no más de 10 diferencias de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana en las regiones de estructura VH o VL. En ciertos casos, el anticuerpo humano podría exhibir no más de 5, o aún no más de 4, 3, 2, ó 1 diferencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea

germinal. En la tabla 2 se muestran diferentes versiones de la línea germinal utilizando las secuencias VH y VL de la línea germinal para un número representativo de anticuerpos de HER3, utilizando la numeración de Kabat. Las posiciones de CDR se resaltan en negrillas. La anotación utilizada en las Tablas con las secuencias de la línea germinal es como sigue: MOR10701-VH_3-07 significa ciclos de MOR10701 CDR en las regiones de estructura de la secuencia de la línea germinal VH 3-07 (la nomenclatura es de acuerdo con Vbase), MOR10703-VK_L1 significa CDR a partir de MOR10703 en las regiones de la línea germinal de estructura a partir de VK_L1, en donde VK es la cadena ligera kappa.

Tabla 2

Versiones de la línea germinal diferentes de un número seleccionado de anticuerpos representativos

SEQ ID NO:	**Nombre de secuencia**	**Secuencia de Aminoácidos**
	Dominio MOR10701 VH	
SEQ ID NO: 380	MOR10701-VH_3-07	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNAKN

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
		SLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 381	MOR10701-VH_3-09	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTALYYCAK**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 382	MOR10701-VH_3-11	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WIRQAPGKGLEWVS**VTG AVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGF DI**
SEQ ID NO: 383	MOR10701-VH_3-13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQATGKGLEWVS**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRENAKN SLYLQMNSLRAGDTAVYYCAR**WGDE GFDI**
SEQ ID NO: 384	MOR10701-VH_3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDDSKN

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
		TLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 385	MOR10701-VH_3-20	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTALYHCAR**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 386	MOR10701-VH_3-21	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 387	MOR10701-VH_3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 388	MOR10701-VH_3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**V TGAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNSK

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
		NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDE GFDI**
SEQ ID NO: 389	MOR10701-VH_3-30.3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**V TGAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDE GFDI**
SEQ ID NO: 390	MOR10701-VH_3-30.5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**V TGAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDE GFDI**
SEQ ID NO: 391	MOR10701-VH_3-33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**V TGAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDE GFDI**
SEQ ID NO: 392	MOR10701-VH_3-43	EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNSKN

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
		SLYLQMNSLRTEDTALYYCAK**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 393	MOR10701-VH_3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNAKN SLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR**WGDE GFDI**
SEQ ID NO: 394	MOR10701-VH_3-49	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG FTFS**SYAMS**WFRQAPGKGLEWVG**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDGSKSI AYLQMNSLKTEDTAVYYCTR**WGDEGF DI**
SEQ ID NO: 395	MOR10701-VH_3-53	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 396	MOR10701-VH_3-64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEYVS**VTG AVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNSKNT

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
		LYLQMGSLRAEDMAVYYCAR**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 397	MOR10701-VH_3-66	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 398	MOR10701-VH_3-72	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDDSKN SLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 399	MOR10701-VH_3-73	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQASGKGLEWVG**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDDSKN TAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 400	MOR10701-VH_3-74	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLVWVS**VT GAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNAKN

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
		TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 401	MOR10701-VH_3-d	EVQLVESRGVLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**VTGAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDNSKNTLHLQMNSLRAEDTAVYYCKK**WGDEGFDI**
	Dominio MOR10703 VH	
SEQ ID NO: 402	MOR10703-VH_3-07	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 403	MOR10703-VH_3-09	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK**WGDEGFDI**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 404	MOR10703-VH_3-11	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WIRQAPGKGLEWVS**AIN SQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGF DI**
SEQ ID NO: 405	MOR10703-VH_3-13	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQATGKGLEWVS**AIN SQGKSTYYADSVKG**RFTISRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCAR**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 406	MOR10703-VH_3-15	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**AIN SQGKSTYYADSVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGF DI**
SEQ ID NO: 407	MOR10703-VH_3-20	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AIN SQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCAR**WGDEGF DI**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 408	MOR10703-VH_3-21	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 409	MOR10703-VH_3-23	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 410	MOR10703-VH_3-30	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 411	MOR10703-VH_3-30.3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 412	MOR10703-VH_3-30.5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AI NSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 413	MOR10703-VH_3-33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA**AI NSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEG FDI**
SEQ ID NO: 414	MOR10703-VH_3-43	EVQLVESGGVVVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AIN SQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNS LYLQMNSLRTEDTALYYCAK**WGDEGF DI**
SEQ ID NO: 415	MOR10703-VH_3-48	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AIN SQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNAKNS LYLQMNSLRDEDTAVYYCAR**WGDEGF DI**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 416	MOR10703-VH_3-49	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFS**SYAMS**WFRQAPGKGLEWVG**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 417	MOR10703-VH_3-53	EVQLVETGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 418	MOR10703-VH_3-64	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEYVS**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMGSLRAEDMAVYYCAR**WGDEGFDI**
SEQ ID NO: 419	MOR10703-VH_3-66	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGFDI**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 420	MOR10703-VH_3-72	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**AIN SQGKSTYYADSVKG**RFTISRDDSKNS LYLQMNSLKTEDTAVYYCAR**WGDEGF DI**
SEQ ID NO: 421	MOR10703-VH_3-73	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQASGKGLEWVG**AIN SQGKSTYYADSVKG**RFTISRDDSKNT AYLQMNSLKTEDTAVYYCTR**WGDEGF DI**
SEQ ID NO: 422	MOR10703-VH_3-74	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLVWVS**AIN SQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNAKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WGDEGF DI**
SEQ ID NO: 423	MOR10703-VH_3-d	EVQLVESRGVLVQPGGSLRLSCAASG FTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS**AIN SQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNT LHLQMNSLRAEDTAVYYCKK**WGDEGF DI**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
	Dominio MOR10701 VK	
SEQ ID NO: 424	MOR10701-VKI_O12 (igual que MOR10701 wt)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 425	MOR10701-VKI_O2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 426	MOR10701-VKI_O18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 427	MOR10701-VKI_O8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYC**QQYSSFPTT**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 428	MOR10701-VKI_A20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 429	MOR10701-VKI_A30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKRLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 430	MOR10701-VKI_L14	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WFQQKPGKVPKHLIY**GAS SLQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 431	MOR10701-VKI_L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WFQQKPGKAPKSLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 432	MOR10701-VKI_L15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPEKAPKSLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 433	MOR10701-VKI_L4	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 434	MOR10701-VKI_L18	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 435	MOR10701-VKI_L5	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GAS SLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 436	MOR10701-VKI_L19	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GAS SLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 437	MOR10701-VKI_L8	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 438	MOR10701-VKI_L23	AIRMTQSPFSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPAKAPKLFIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 439	MOR10701-VKI_L9	AIRMTQSPSSFSASTGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISCLQS EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 440	MOR10701-VKI_L24	VIWMTQSPSLLSASTGDRVTISC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPELLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISCLQS EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 441	MOR10701-VKI_L11	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 442	MOR10701-VKI_L12	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP DDFATYYC**QQYSSFPTT**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
	Dominio MOR10701 VK	
SEQ ID NO: 443	MOR10703-VKI_O12 (igual que MOR10703 wt)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 444	MOR10703-VKI_O2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 445	MOR10703-VKI_O18	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 446	MOR10703-VKI_O8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP EDIATYYC**QQYSSFPTT**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 447	MOR10703-VKI_A20	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 448	MOR10703-VKI_A30	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKRLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 449	MOR10703-VKI_L14	NIQMTQSPSAMSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WFQQKPGKVPKHLIY**GAS SLQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 450	MOR10703-VKI_L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WFQQKPGKAPKSLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 451	MOR10703-VKI_L15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPEKAPKSLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 452	MOR10703-VKI_L4	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 453	MOR10703-VKI_L18	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 454	MOR10703-VKI_L5	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GAS SLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 455	MOR10703-VKI_L19	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GAS SLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 456	MOR10703-VKI_L8	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**

SEQ ID NO:	Nombre de secuencia	Secuencia de Aminoácidos
SEQ ID NO: 457	MOR10703-VKI_L23	AIRMTQSPFSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPAKAPKLFIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 458	MOR10703-VKI_L9	AIRMTQSPSSFSASTGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISCLQS EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 459	MOR10703-VKI_L24	VIWMTQSPSLLSASTGDRVTISC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPELLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISCLQS EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 460	MOR10703-VKI_L11	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYSSFPTT**
SEQ ID NO: 461	MOR10703-VKI_L12	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC**RASQ GISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GASS LQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQP DDFATYYC**QQYSSFPTT**

Tabla 3

Segmentos JH

SEQ ID NO: 462	JH1	WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 463	JH2	WGRGTLVTVSS
SEQ ID NO: 464	JH3	WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 465	JH4	WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 466	JH5	WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 467	JH6	WGQGTTVTVSS

Tabla 4

Segmentos JK

SEQ ID NO: 468	JK1	FGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 469	JK2	FGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 470	JK3	FGPGTKVDIK
SEQ ID NO: 471	JK4	FGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 472	JK5	FGQGTRLEIK

Se puede utilizar cualquier combinación de las secuencias de la línea germinal VH con segmentos JH. Los ejemplos representativos de las combinaciones se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Ejemplos representativos de las combinaciones de las secuencias de la línea germinal VH con segmentos JH

SEQ ID NO: 473	MOR10701-VH_3-15_JH1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**VTGAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 474	MOR10701-VH_3-15_JH3	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**VTGAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI**WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 475	MOR10703-VH_3-15_JH1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 476	MOR10703-VH_3-15_JH3	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG**AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**WGDEGFDI**WGQGTMVTVSS

Se puede utilizar cualquier combinación de las secuencias de la línea germinal VL con segmentos JK. Los ejemplos representativos de las combinaciones se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Ejemplos representativos de las combinaciones de las secuencias de la línea germinal VL con segmentos JK

SEQ ID NO: 477	MOR10701-VKI_O2_JK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GAS SLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGQGTKV EIK
SEQ ID NO: 478	MOR10701-VKI_O2_JK4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKAPKLLIY**GAS SLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGGGTKV EIK
SEQ ID NO: 479	MOR10703-VKI_A20_JK4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GAS SLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYC**QQYSSFPTT**FGGGTKV EIK

SEQ ID NO: 480	MOR10703-VKI_A20_JK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GAS SLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYC**QQYSSFPTT**FGQGTKV EIK

Una vez que la VH se ha combinado con JH y la VK con JK, entonces se puede utilizar cualquier combinación de VH o JH con VK o JK. En una modalidad, cualquiera de las regiones de la línea germinal VH se puede combinar con cualquiera de las regiones de la línea germinal VK (VL) para cada anticuerpo. Un número representativo de los ejemplos de combinaciones se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

Ejemplos representativos de las combinaciones de las secuencias de la línea germinal

	Comb. 1	
SEQ ID NO: 481	MOR10701-VH 3-15_JH3	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVG **VTGAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDD SKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTT**W GDEGFDI**WGQGTMVTVSS

SEQ ID NO: 482	MOR10701-VKI_A30_JK4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKAPKRLIY**GA SSLQS**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGGGT KVEIK
	Comb. 2	
SEQ ID NO: 483	MOR10701-VH_3-30_JH1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA **VTGAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**W GDEGFDI**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 484	MOR10701-VKI_L1_JK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WFQQKPGKAPKSLIY**GA SSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGQGT KLEIK
	Comb. 3	
SEQ ID NO: 485	MOR10701-VH_3-30_JH2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA **VTGAVGRSTYYPDSVKG**RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**W GDEGFDI**WGRGTLVTVSS

SEQ ID NO: 486	MOR10701-VKI_L1_JK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WFQQKPGKAPKSLIY**GA SSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGQGT KLEIK
	Comb. 4	
SEQ ID NO: 487	MOR10703-VH_3-20_JH5	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVS **AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTALYHCAR**WG DEGFDI**WGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 488	MOR10703-VKI_L15_JK3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPEKAPKSLIY**GA SSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC**QQYSSFPTT**FGPGT KVDIK
	Comb. 5	
SEQ ID NO: 489	MOR10703-VH_3-33_JH2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA **AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WG DEGFDI**WGRGTLVTVSS

SEQ ID NO: 490	MOR10703-VKI_A20_JK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GA SSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDVATYYC**QQYSSFPTT**FGQGT KVEIK
	Comb. 6	
SEQ ID NO: 491	MOR10703-VH_3-33_JH3	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFS**SYAMS**WVRQAPGKGLEWVA **AINSQGKSTYYADSVKG**RFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**WG DEGFDI**WGQGTMVTVSS
SEQ ID NO: 492	MOR10703-VKI_A20_JK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RAS QGISNWLA**WYQQKPGKVPKLLIY**GA SSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDVATYYC**QQYSSFPTT**FGQGT KLEIK

En una modalidad, la invención pertenece a una región variable de cadena pesada, la cual comprende una secuencia de Xaa_1-HCDR1-Xaa_2-HCDR2-Xaa_3-HCDR3-Xaa_4, en donde las cadenas pesadas de HCDR1, HCDR2, HCDR3 son cualesquiera regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de cadena pesada

seleccionadas a partir de las Tablas 1 y 2. Para propósitos ilustrativos solamente, la secuencia puede ser:

Xaa_1 - SYAMS - Xaa_2 - AINSQGKSTYYADSVKG - Xaa_3 - WGDEGFDI - Xaa_4 (SEQ ID NO: 493), en donde,

Xaa_1 es la región de estructura de cualesquiera 30 aminoácidos;

Xaa_2 es la región de estructura de cualesquiera 14 aminoácidos;

Xaa_3 es la región de estructura de cualesquiera 32 aminoácidos;

Xaa_4 es la región de estructura de cualesquiera 11 aminoácidos.

En una modalidad, la invención pertenece a una región variable de cadena ligera, la cual comprende una secuencia de Xaa_1-LCDR1-Xaa_2-LCDR2-Xaa_3-LCDR3-Xaa_4, en donde las cadenas ligeras de LCDR1, LCDR2, LCDR3 son cualesquiera regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de cadena ligera seleccionadas a partir de las Tablas 1 y 2. Para propósitos ilustrativos solamente, la secuencia puede ser:

Xaa_1 - RASQGISNWLA - Xaa_2 - GASSLQS - Xaa_3 - QQYSSFPTT - Xaa_4 (SEQ ID NO: 494), en donde,

Xaa_1 es una región de estructura de cualesquiera 23 aminoácidos;

Xaa_2 es una región de estructura de cualesquiera 15 aminoácidos;

Xaa_3 es una región de estructura de cualesquiera 32 aminoácidos; y

Xaa_4 es una región de estructura de cualesquiera 10 aminoácidos.

Los anticuerpos que se dan a conocer en la presente pueden ser derivados de anticuerpos de una sola cadena, diacuerpos, anticuerpos de dominio, nanocuerpos, y unicuerpos. Un "anticuerpo de una sola cadena" (scFv) consiste en una sola cadena de polipéptido que comprende un dominio VL enlazado a un dominio VH, en donde el dominio VL y el dominio VH se emparejan para formar una molécula monovalente. El anticuerpo de una sola cadena se puede preparar de acuerdo con el método conocido en la materia (véase, por ejemplo, Bird y colaboradores (1988) Science 242: 423-426, y Huston y colaboradores (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 85: 5879-5883). Un “disbud” consiste en dos cadenas, comprendiendo cada cadena una región variable de cadena pesada conectada con una región variable de cadena ligera sobre la misma cadena del polipéptido, conectadas mediante un enlazador peptídico corto, en donde las dos regiones sobre la misma cadena no se emparejan una con la otra, sino con los dominios complementarios sobre la otra cadena, para formar una molécula biespecífica. Los métodos para la preparación de diacuerpos se conocen en la técnica (véanse, por ejemplo, Holliger y colaboradores (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 90: 6444-6448, y Poljak y colaboradores (1994) Structure 2: 1121-1123). Los anticuerpos de dominio (dAbs) son pequeñas unidades de

anticuerpos de enlace funcional, correspondientes a las regiones variables de cualquiera de las cadenas pesada o ligera de los anticuerpos. Los anticuerpos de dominio se expresan bien en sistemas bacterianos, de levadura, y de células de mamíferos. Otros detalles de los anticuerpos de dominio y de los métodos de producción de los mismos se conocen en la técnica (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,291,158; 6,582,915; 6,593,081; 6,172,197; 6,696,245; las Patentes Europeas Números 0368684 y 0616640; y las Publicaciones Internacionales Números WO05/035572, WO04/101790, WO04/081026, WO04/058821, WO04/003019 y WO03/002609. Los nanocuerpos se derivan a partir de las cadenas pesadas de un anticuerpo. Un nanocuerpo típicamente comprende un solo dominio variable y dos dominios constantes (CH2 y CH3), y conserva la capacidad de enlace al antígeno del anticuerpo original. Los nanocuerpos se pueden preparar mediante los métodos conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,765,087, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,838,254, y la Publicación Internacional Número WO 06/079372). Los unicuerpos consisten en una cadena ligera y una cadena pesada de un anticuerpo de IgG4. Los unicuerpos se pueden hacer mediante la remoción de la región de articulación de los anticuerpos de IgG4. Otros detalles de los unicuerpos y de los métodos para la preparación de los mismos, se pueden encontrar en la Publicación Internacional Número WO2007/

059782.

Anticuerpos Homólogos

En todavía otra modalidad, la presente invención proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo, el cual comprende las secuencias de aminoácidos que son homólogas a las secuencias descritas en la Tabla 1, y el anticuerpo se enlaza a una proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humana y/o de cinomolgo), y conserva las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos descritos en la Tabla 1.

Por ejemplo, la invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado (o un fragmento funcional del mismo), el cual comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde la región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es cuando menos el 80 por ciento, cuando menos el 90 por ciento, o cuando menos el 95 por ciento idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, y 375; la región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es cuando menos el 80 por ciento, cuando menos el 90 por ciento, o cuando menos el 95 por ciento idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, y 374; el anticuerpo se enlaza a HER3 (por ejemplo, HER3

humano y/o de cinomolgo), y neutraliza la actividad de señalización de HER3, la cual se puede medir en un ensayo de fosforilación u otra medida de señalización de HER (por ejemplo, ensayos de fosfo-HER3, ensayos de fosfo-Akt, proliferación celular, y ensayos que bloquean el ligando como se describe en los Ejemplos). También se incluyen dentro del alcance de la invención las secuencias de nucleótidos progenitoras de cadena pesada y ligera variables; y las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa optimizadas para la expresión en una célula de mamífero. Otros anticuerpos de la invención incluyen aminoácidos o ácidos nucleicos que han mutado, y todavía tienen cuando menos el 60, 70, 80, 90, 95, o 98 por ciento de identidad con las secuencias descritas anteriormente. En algunas modalidades, se incluyen secuencias de aminoácidos mutantes en donde no más de 1, 2, 3, 4 ó 5 aminoácidos han mutado por supresión, inserción o sustitución de aminoácidos en las regiones variables, cuando se comparan con las regiones variables mostradas en las secuencias descritas anteriormente.

En otras modalidades, las secuencias de aminoácidos VH y/o VL pueden ser 50 por ciento, 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 96 por ciento, 97 por ciento, 98 por ciento o 99 por ciento idénticas a las secuencias estipuladas en la Tabla 1. En otras modalidades, las secuencias de aminoácidos VH y/o VL pueden ser idénticas excepto por una sustitución de aminoácido en no más de 1, 2, 3, 4, ó 5 posiciones de aminoácidos.

Un anticuerpo que tiene las regiones VH y VL que tienen identidad alta (es decir, 80 por ciento o mayor) con las regiones VH y VL de los anticuerpos descritos en la Tabla 1, se puede obtener mediante mutagénesis (por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio o mediada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)), seguida por la prueba del segundo anticuerpo alterado codificado para la función conservada utilizando los ensayos funcionales descritos en la presente.

En otras modalidades, las regiones variables de las secuencias de nucleótidos de cadena pesada y/o cadena ligera pueden ser 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, 90 por ciento, 95 por ciento, 96 por ciento, 97 por ciento, 98 por ciento o 99 por ciento idénticas a las secuencias estipuladas anteriormente.

Como se utiliza en la presente, el “porcentaje de identidad” entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, el porcentaje de identidad es igual al número de posiciones idénticas / el número total de posiciones x 100), tomando en cuenta el número de huecos, y la longitud de cada hueco, que se necesite introducir para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de las secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias, se pueden llevar a cabo utilizando un algoritmo matemático, como se describe en el los ejemplos no limitantes más adelante.

Adicionalmente o de una manera alternativa, las secuencias de

proteína de la presente invención se pueden utilizar adicionalmente como una “secuencia pedida” para llevar a cabo una búsqueda contra las bases de datos públicas, por ejemplo, para identificar secuencias relacionadas. Por ejemplo, estas búsquedas se pueden llevar a cabo utilizando el programa BLAST (versión 2.0) de Altschul y colaboradores (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-10.

Anticuerpos con Modificaciones Conservadoras

En ciertas modalidades, un anticuerpo de la invención tiene una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, en donde una o más de estas secuencias de regiones determinantes de complementariedad (CDR) tienen las secuencias de aminoácidos especificadas basándose en los anticuerpos descritos en la presente o en modificaciones conservadoras de los mismos, y en donde los anticuerpos conservan las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la invención.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona un anticuerpo monoclonal aislado de HER3, o un fragmento del mismo, que consiste en una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de CDR1, CDR2, y CDR3, en donde: las secuencias de aminoácidos de la CDR1 de la región variable de cadena pesada se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56,

62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368, y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de cadena pesada de región variable CDR2 se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369 y modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de cadena pesada de región variable CDR3 se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370 y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de cadena ligera de región variable CDR1 se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371 y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de cadena ligera de región variable CDR2 se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246,

258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372, y las modificaciones conservadoras de las mismas; las secuencias de aminoácidos de cadena ligera de región variable CDR3 se seleccionan a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373, y las modificaciones conservadoras de las mismas; el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza específicamente a HER3, y neutraliza la actividad de HER3 mediante la inhibición de una senda de señalización de HER, la cual se puede medir en un ensayo de fosforilación u otra medida de señalización de HER (por ejemplo, ensayos de fosfo-HER3, ensayos de fosfo-Akt, proliferación celular, ensayos que bloquean el ligando como se describen en los Ejemplos).

Anticuerpos que se Enlazan al Mismo Epítopo

La presente invención proporciona anticuerpos que interactúan con (por ejemplo, mediante enlace, impedimento estérico, estabilización/desestabilización, distribución espacial) con el mismo epítopo que los anticuerpos que se enlazan al HER3 descritos en la Tabla 1 y en la Figura 7. Por consiguiente, se pueden identificar anticuerpos adicionales basándose en su capacidad para competir cruzadamente (por ejemplo, para inhibir de una manera competitiva el enlace, de una manera estadísticamente significativa) con otros anticuerpos de la invención en los ensayos de enlace de HER3. La

capacidad de un anticuerpo de prueba para inhibir el enlace de los anticuerpos de la presente invención con una proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo) demuestra que el anticuerpo de prueba puede competir con ese anticuerpo para enlazarse a HER3; este anticuerpo, de acuerdo con una teoría no limitante, se puede enlazar al mismo epítopo o a un epítopo relacionado (por ejemplo, a un epítopo estructuralmente similar o espacialmente proximal) sobre la proteína de HER3 que el anticuerpo con el que compite. En una cierta modalidad, el anticuerpo que se enlaza al mismo epítopo sobre la proteína relacionada con HER3 que los anticuerpos de la presente invención, es un anticuerpo monoclonal humano. Estos anticuerpos monoclonales humanos se pueden preparar y aislar como se describe en la presente.

En una modalidad, el anticuerpo o los fragmentos del mismo se enlaza al dominio 2 y al dominio 4 de HER3 para mantener el HER3 en una conformación inactiva que impida la exposición de un ciclo de dimerización presente dentro del dominio 2. Esto impide la heterodimerización con otros miembros de la familia, tales como HER1, HER2, y HER4. Los fragmentos de anticuerpos de los mismos inhiben la transducción de señales dependiente del ligando e independiente del ligando de HER3.

En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al dominio 2 y al dominio 4 de HER3 y sin bloqueo del enlace concurrente de un ligando de HER3 tal como neurregulina. Mientras no se requiera proporcionar una teoría, es factible que el anticuerpo

o el fragmento del mismo se enlace con el dominio 2 y el dominio 4 de HER3, manteniendo el HER3 en una conformación inactiva sin bloquear el sitio de enlace de ligando en HER3. Por consiguiente, un ligando de HER3 (por ejemplo, neurregulina) es capaz de enlazarse a HER3 al mismo tiempo que el anticuerpo o el fragmento del mismo.

Los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos inhiben los ligandos dependientes e independientes de la activación de HER3 sin impedir el enlace del ligando. Esto se considera ventajoso por las siguientes razones:

(i) El anticuerpo terapéutico tendría utilidad clínica en un amplio espectro de tumores que un anticuerpo cuyo objetivo sea un solo mecanismo de la activación de HER3 (es decir, dependiente del ligando o independiente del ligando), debido a que se manejan distintos tipos de tumores por cada mecanismo.

(ii) El anticuerpo terapéutico sería eficaz en tipos de tumores en donde se involucren simultáneamente los mecanismos de la activación de HER3. Un anticuerpo que focaliza un solo mecanismo de la activación de HER3 (es decir, dependiente del ligando o independiente del ligando) podría exhibir poca o ninguna eficacia en este tipo de tumores.

(iii) La eficacia de un anticuerpo que inhiba la activación dependiente del ligando de HER3 sin impedir el enlace del ligando podría ser menos probable que afectara adversamente mediante el aumento de las concentraciones del ligando. Esto podría traducirse a cualquiera de una eficacia incrementada en un tipo de tumor

manejado por concentraciones muy altas del ligando de HER3, o bien una resistencia reducida al riesgo del fármaco, en donde la resistencia es mediada por la sobre-regulación de los ligandos de HER3.

(iv) Un anticuerpo que inhiba la activación de HER3 mediante la estabilización de la forma inactiva podría ser menos propenso a tener resistencia al fármaco, manejado por mecanismos alternativos de la activación de HER3.

En consecuencia, los anticuerpos de la invención se pueden utilizar para tratar condiciones en donde existan anticuerpos terapéuticos clínicamente inefectivos.

Anticuerpos Diseñados y Modificados

Un anticuerpo de la invención se puede preparar además utilizando un anticuerpo que tenga una o más de las secuencias VH y/o VL mostradas en la presente como material de partida para diseñar un anticuerpo modificado, cuyo anticuerpo modificado puede tener propiedades alteradas en relación con el anticuerpo de partida. Un anticuerpo se puede diseñar mediante la modificación de uno o más residuos dentro de una o ambas regiones variables (es decir, VH y/o VL), por ejemplo, dentro de una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) y/o dentro de una o más regiones de estructura. Adicionalmente o de una manera alternativa, un anticuerpo se puede diseñar mediante la modificación de los residuos dentro de las regiones constantes, por ejemplo, para alterar las funciones efectoras del anticuerpo.

Un tipo de diseño de región variable que se puede llevar a cabo es el injerto de la región determinante de complementariedad (CDR). Los anticuerpos interactúan con los antígenos objetivo predominantemente a través de los residuos de aminoácidos que se localizan en las seis regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de cadena pesada y ligera. Por esta razón, las secuencias de aminoácidos dentro de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) son más diversas entre los anticuerpos individuales que las secuencias que están fuera de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs). Debido a que las secuencias de regiones determinantes de complementariedad (CDR) son responsables de la mayoría de las interacciones de anticuerpo-antígeno, es posible expresar los anticuerpos recombinantes que imitan las propiedades de los anticuerpos que se presentan naturalmente específicos mediante la construcción de vectores de expresión que incluyan secuencias de regiones determinantes de complementariedad (CDR) a partir del anticuerpo que se presente naturalmente específico injertadas sobre las secuencias de estructura a partir de un anticuerpo diferente con propiedades diferentes (véase, por ejemplo, Riechmann y colaboradores (1998) Nature 332: 323-327; Jones y colaboradores (1986) Nature 321: 522-525; Queen y colaboradores (1989) Proc. Natl. Acad., EUA 86: 10029-10033; la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,225,539 a Winter, y las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 y 6,180,370

a Queen y colaboradores)

De conformidad con lo anterior, otra modalidad de la invención pertenece a un anticuerpo monoclonal que se enlaza al HER3 aislado, o a un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada, la cual comprende las secuencias de CDR1 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368; las secuencias de CDR2 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369; las secuencias de CDR3 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370, respectivamente; y una región variable de cadena ligera que tiene las secuencias de CDR1 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317,

329, 335, 347, 353, 365, y 371; las secuencias de CDR2 que tienen una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372; y las secuencias de CDR3 que consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 135, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373, respectivamente. Por consiguiente, estos anticuerpos contienen las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad (CDR) VH y VL de los anticuerpos monoclonales, y no obstante, pueden contener diferentes secuencias de estructura en relación con estos anticuerpos. Estas secuencias de estructura se pueden obtener a partir de las bases de datos de ADN públicas o de las referencias publicadas que incluyen secuencias de genes de anticuerpos de la línea germinal. Por ejemplo, las secuencias de ADN de la línea germinal para los genes de región variable de cadena pesada y ligera humanos se pueden encontrar en la base de datos de secuencias de la línea germinal humana “Vase” (disponible en la Internet en www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase), así como en Kabat y colaboradores (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edición, U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de

Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos), NIH Publicación No. 91-3242; Chothia y colaboradores (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917; Chothia y colaboradores (1989) Nature 342: 877-883; y Al-Lazikani y colaboradores (1997) J. Mol. Biol. 273: 927-948; Tomlinson y colaboradores (1992) J. fol. Biol. 227: 776-798; y Cox y colaboradores (1994) Eur. J Immunol. 24: 827-836; el contenido de cada uno de los cuales se incorpora expresamente a la presente como referencia.

Un ejemplo de las secuencias de estructura para utilizarse en los anticuerpos de la invención son aquéllos que son estructuralmente similares a las secuencias de estructura utilizadas por los anticuerpos seleccionados de la invención, por ejemplo, las secuencias en consenso y/o las secuencias de estructura utilizadas por los anticuerpos monoclonales de la invención. Las secuencias de CDR1, 2 y 3 VH, y las secuencias de CDR1, 2 y 3 VL, se pueden injertar sobre las regiones de estructura que tengan una secuencia idéntica a la encontrada en el gen de inmunoglobulina de la línea germinal a partir del cual se derive la secuencia de estructura, o las secuencias de regiones determinantes de complementariedad (CDR) se pueden injertar sobre las regiones de estructura que contengan una o más mutaciones comparándose con las secuencias de la línea germinal. Por ejemplo, se ha encontrado que, en ciertas instancias, es benéfico mutar residuos dentro de las regiones de estructura para mantener o mejorar la capacidad de enlace al antígeno del anticuerpo (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos

de Norteamérica Números 5,530,101; 5,585,089; 5,693,762 y 6,180,370 a Queen y colaboradores).

Otro tipo de modificación de región variable es mutar los residuos de aminoácidos dentro de las regiones CDR1, CDR2 y/o CDR3 VH y/o VL para mejorar de esta manera una o más propiedades de enlace (por ejemplo, la afinidad) del anticuerpo de interés, siendo esto conocido como "maduración de afinidad." Se puede llevar a cabo mutagénesis dirigida al sitio o mutagénesis mediada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para introducir las mutaciones, y se puede evaluar el efecto sobre el enlace del anticuerpo, o otra propiedad funcional de interés, en ensayos *in vitro* o *in vivo,* como se describen en la presente, y como se proporcionan en los Ejemplos. Se pueden introducir modificaciones conservadoras (como se discute anteriormente). Las mutaciones pueden ser sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos. Más aún, típicamente no se alteran más de uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de una región determinante de complementariedad (CDR).

De conformidad con lo anterior, en otra modalidad, la invención proporciona anticuerpos monoclonales de enlace de HER3 aislados, o un fragmento de los mismos, los cuales consisten en una región variable de cadena pesada que tiene: una región CDR1 VH que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que tiene las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134,146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206,

218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368 o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368; una región VH CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369 o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369; una región VH CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130,

136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370; una región VL CDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371; una región VL CDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372; y una región VL CDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61,

67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 135, 139, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373, o una secuencia de aminoácidos que tiene una, dos, tres, cuatro o cinco sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos, comparándose con las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 135, 139, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373.

Injerto de fragmentos de anticuerpos en estructuras o andamiajes alternativos

Se pueden emplear una amplia variedad de estructuras o andamiajes de anticuerpo/inmunoglobulina siempre que el polipéptido resultante incluya cuando menos una región de enlace que se enlace específicamente a HER3. Estas estructuras o andamiajes incluyen los 5 idiotipos principales de las inmunoglobulinas humanas, o fragmentos de los mismos, e incluyen las inmunoglobulinas de otras especies de animales, de preferencia que tengan aspectos humanizados. Los expertos en este campo continúan descubriendo y desarrollando estructuras, andamiajes y fragmentos novedosos.

En un aspecto, la invención pertenece a la generación de anticuerpos no basados en inmunoglobulina utilizando andamiajes que no son de inmunoglobulina sobre los cuales se pueden injertar las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la

invención. Se pueden emplear estructuras y andamiajes que no sean de inmunoglobulina conocidos o futuros, siempre que comprendan una región de enlace específica para la proteína de HER3 objetivo (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo). Las estructuras o andamiajes que no son de inmunoglobulina conocidos incluyen, pero no se limitan a, fibronectina (Compound Therapeutics, Inc., Waltham, MA), anquirina (Molecular Partners AG, Zurich, Suiza), anticuerpos de dominio (Domantis, Ltd., Cambridge, MA, y Ablynx nv, Zwijnaarde, Bélgica), lipocalina (Pieris Proteolab AG, Freising, Alemania), productos farmacéuticos inmunológicos modulares pequeños (Trubion Pharmaceuticals Inc., Seattle, WA), maxicuerpos (Avidia, Inc., Mountain View, CA), Proteína A (Affibody AG, Suecia), y afilina (gamma-cristalina o ubiquitina) (Scil Proteins GmbH, Halle, Alemania).

Los andamiajes de fibronectina se basan en el dominio de fibronectina tipo III (por ejemplo, el décimo módulo de la fibronectina tipo III (dominio ^{10} Fn3)). El dominio de fibronectina tipo III tiene 7 u 8 cadenas beta que están distribuidas entre dos hojas beta, que por sí mismas se empacan unas contra otras para formar el núcleo de la proteína, y que además contienen ciclos (análogos a las regiones determinantes de complementariedad (CDRs)) que conectan las cadenas beta unas con otras y se exponen al solvente. Hay cuando menos tres de estos ciclos en cada orilla del emparedado de hojas beta, en donde la orilla es el límite de la proteína perpendicular a la dirección de las cadenas beta (véase la Patente de los Estados

Unidos de Norteamérica Número US 6,818,418). Estos andamiajes basados en fibronectina no son una inmunoglobulina, aunque el pliegue global está estrechamente relacionado con aquél del fragmento de anticuerpo funcional más pequeño, la región variable de la cadena pesada, que comprende la unidad entera de reconocimiento de antígeno en la IgG de camello y de llama. Debido a esta estructura, el anticuerpo que no es de inmunoglobulina imita las propiedades de enlace al antígeno que son de una naturaleza y afinidad similar a aquéllas de los anticuerpos. Estos andamiajes se pueden utilizar en una estrategia de selección aleatoria y mezcla en ciclo *in vitro,* que es similar al proceso de maduración de afinidad de los anticuerpos *in vivo*. Estas moléculas basadas en fibronectina se pueden utilizar como andamiajes en donde las regiones de ciclo de la molécula pueden ser reemplazadas con las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la invención utilizando técnicas de clonación convencionales.

La tecnología de anquirina se basa en el uso de proteínas con módulos de repetición derivados de anquirina como andamiajes para soportar las regiones variables, las cuales se pueden utilizar para enlazarse a diferentes objetivos. El módulo de repetición de anquirina es un polipéptido de 33 aminoácidos que consiste en dos hélices-α anti-paralelas y una vuelta-ß. El enlace de las regiones variables se optimiza en su mayor parte utilizando la exhibición de ribosomas.

Los avímeros se derivan a partir de la proteína que contiene el

dominio A natural, tal como HER3. Estos dominios se utilizan por naturaleza para las interacciones de proteína-proteína, y en el ser humano, más de 250 proteínas se basan estructuralmente en los dominios-A. Los avímeros consisten en un número de diferentes monómeros de "dominio-A" (2-10) enlazados por medio de enlazadores de aminoácidos. Se pueden crear avímeros que pueden enlazarse a un antígeno objetivo empleando la metodología descrita, por ejemplo, en las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números 20040175756; 20050053973; 20050048512; y 20060008844.

Los ligandos de afinidad Affibody son proteínas simples pequeñas compuestas de un haz de tres hélices basado en el andamiaje de uno de los dominios de enlace a IgG de la proteína A. La proteína A es una proteína superficial a partir de la bacteria *Staphylococcus aureus*. Este dominio de andamiaje consiste en 58 aminoácidos, 13 de los cuales se seleccionan aleatoriamente para generar bibliotecas Affibody con un gran número de variantes de ligandos (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,831,012). Las moléculas Affibody imitan a los anticuerpos, tienen un peso molecular de 6 kDa, comparándose con el peso molecular de los anticuerpos, el cual es de 150 kDa. A pesar de su pequeño tamaño, el sitio de enlace de las moléculas Affibody es similar a aquél de un anticuerpo.

Las anticalinas son productos desarrollados por la compañía Pieris ProteoLab AG. Se derivan a partir de las lipocalinas, un grupo

ampliamente extendido de proteínas pequeñas y robustas que usualmente están involucradas en el transporte o almacenamiento fisiológico de los compuestos químicamente sensibles o insolubles. Se presentan varias lipocalinas naturales en los tejidos o en los líquidos corporales humanos. La arquitectura de la proteína hace recordar a las inmunoglobulinas, con ciclos hipervariables encima de una estructura rígida. Sin embargo, en contraste con los anticuerpos o con sus fragmentos recombinantes, las lipocalinas están compuestas de una sola cadena de polipéptido con 160 a 180 residuos de aminoácidos, lo cual es apenas marginalmente mayor que un solo dominio de inmunoglobulina. El conjunto de cuatro ciclos, el cual forma la buchaca de enlace, muestra una plasticidad estructural pronunciada y tolera una variedad de cadenas laterales. El sitio de enlace, por consiguiente, se puede reconfigurar en un proceso registrado con el objeto de reconocer las moléculas objetivo prescritas de forma diferente con una alta afinidad y especificidad. Se ha utilizado una proteína de la familia de lipocalina, la proteína de enlace a bilina (BBP) de Pieris Brassicae, para desarrollar anticalinas mediante la mutagenización del conjunto de cuatro ciclos. Un ejemplo de una solicitud de patente que describe las anticalinas está en la Publicación Internacional del TCP Número WO 199916873.

Las moléculas de afilina son proteínas pequeñas que no son de inmunoglobulina, las cuales están diseñadas para tener afinidades específicas hacia las proteínas y las moléculas pequeñas. Las nuevas moléculas de afilina se pueden seleccionar muy rápidamente

a partir de dos bibliotecas, cada una de los cuales se basa en una proteína de andamiaje diferente derivada del ser humano. Las moléculas de afilina no muestran ninguna homología estructural con las proteínas de inmunoglobulina. Actualmente, se emplean dos andamiajes de afilina, uno de los cuales es la gamma-cristalina, una proteína estructural humana del lente del ojo, y el otro es el de las proteínas de la superfamilia de "ubiquitina". Ambos andamiajes humanos son muy pequeños, muestran una alta estabilidad a la temperatura, y son casi resistentes a los cambios de pH y a los agentes desnaturalizantes. Esta alta estabilidad se debe principalmente a la estructura de hoja beta expandida de las proteínas. Los ejemplos de de las proteínas derivadas de gamma-cristalina se describen en la Publicación Internacional Número WO200104144, y los ejemplos de las proteínas "de tipo ubiquitina" se describen en la Publicación Internacional Número WO 2004106368.

Los miméticos de epítopos de proteína (PEM) son moléculas de tipo péptido cíclicas de tamaño mediano (MW 1-2kDa) que imitan a las estructuras secundarias de horquilla-beta de las proteínas, la principal estructura secundaria involucrada en las interacciones de proteína-proteína.

En algunas modalidades, los Fabs se convierten hasta el formato silencioso de IgG1 mediante el cambio de la región Fc. Por ejemplo, los anticuerpos de la Tabla 1 se pueden convertir hasta el formato de IgG.

Anticuerpos humanos o humanizados

La presente invención proporciona anticuerpos completamente humanos que se enlazan específicamente a una proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo/ratón/rata). Comparándose con los anticuerpos quiméricos o humanizados, los anticuerpos que se enlazan a HER3 humano de la invención tienen además una antigenicidad reducida cuando se administran a sujetos humanos.

Los anticuerpos que se enlazan a HER3 humano se pueden generar empleando los métodos que son conocidos en la materia. Por ejemplo, la tecnología de "humaneering" (humanodiseño) utilizada para convertir los anticuerpos no humanos en anticuerpos humanos diseñados. La Publicación de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20050008625 describe un método *in vivo* para reemplazar una región variable de anticuerpo no humano con una región variable humana en un anticuerpo, mientras que se mantienen las mismas características de enlace o se proporcionan mejores características de enlace en relación con aquéllas del anticuerpo no humano. El método se apoya en el reemplazo guiado por el epítopo de las regiones variables de un anticuerpo de referencia no humano con un anticuerpo completamente humano. El anticuerpo humano resultante en general no está relacionado estructuralmente con el anticuerpo no humano de referencia, pero se enlaza al mismo epítopo sobre el mismo antígeno que el anticuerpo de referencia. Dicho de una manera breve, el planteamiento de

reemplazo de complementariedad guiado por el epítopo en serie se hace posible mediante el establecimiento de una competición en las células entre a "competidor" y una biblioteca de diversos híbridos del anticuerpo de referencia ("anticuerpos de prueba") para enlazarse a cantidades limitantes de antígeno en la presencia de un sistema reportero que responde al enlace del anticuerpo de prueba con el antígeno. El competidor puede ser el anticuerpo de referencia o un derivado del mismo, tal como un fragmento Fv de una sola cadena. El competidor también puede ser un ligando natural o artificial del antígeno que se enlaza al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia. Los únicos requerimientos del competidor son que se enlace al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia, y que compita con el anticuerpo de referencia por el enlace al antígeno. Los anticuerpos de prueba tienen una región-V de enlace al antígeno en común a partir del anticuerpo de referencia no humano, y la otra región-V se selecciona aleatoriamente a partir de una fuente diversa, tal como una biblioteca de repertorio de los anticuerpos humanos. La región-V común a partir del anticuerpo de referencia sirve como una guía, colocando los anticuerpos de prueba sobre el mismo epítopo en el antígeno, y en la misma orientación, de tal manera que se fuerza la selección hacia la fidelidad más alta de enlace al antígeno con el anticuerpo de referencia.

Se pueden utilizar muchos tipos de sistemas reporteros para detectar las interacciones deseadas entre los anticuerpos de prueba y el antígeno. Por ejemplo, se pueden enlazar fragmentos de

reportero complementarios al antígeno y al anticuerpo de prueba, respectivamente, de tal manera que solamente se presente la activación del reportero mediante la complementación de los fragmentos cuando se enlace el anticuerpo de prueba al antígeno. Cuando las fusiones de anticuerpo de prueba- y antígeno-fragmento de reportero se co-expresan con un competidor, la activación del reportero llega a ser dependiente de la capacidad del anticuerpo de prueba para competir con el competidor, la cual es proporcional a la afinidad del anticuerpo de prueba por el antígeno. Otros sistemas reporteros que se pueden utilizar incluyen el reactivador de un sistema de reactivación de reportero auto-inhibido (RAIR), como se da a conocer en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 10/208,730 (Publicación Número 20030198971), o el sistema de activación competitiva que se da a conocer en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 10/076,845 (Publicación Número 20030157579).

Con el sistema de reemplazo de complementariedad guiado por el epítopo en serie, se hace la selección para identificar las células que expresen un solo anticuerpo de prueba junto con los componentes de competidor, antígeno, y reportero. En estas células, cada anticuerpo de prueba compite uno a uno con el competidor para enlazarse a una cantidad limitante de antígeno. La actividad del reportero es proporcional a la cantidad de antígeno enlazado al anticuerpo de prueba, la cual a su vez es proporcional a la afinidad

del anticuerpo de prueba por el antígeno y la estabilidad del anticuerpo de prueba. Los anticuerpos de prueba se seleccionan inicialmente con base en su actividad en relación con aquélla del anticuerpo de referencia cuando se expresa como el anticuerpo de prueba. El resultado de la primera ronda de selección es un conjunto de anticuerpos "híbridos", cada uno de los cuales está comprendido de la misma región-V no humana a partir del anticuerpo de referencia y una región-V humana a partir de la biblioteca, y cada uno de los cuales se enlaza al mismo epítopo sobre el antígeno que el anticuerpo de referencia. Uno o más de los anticuerpos híbridos seleccionados en la primera ronda tendrán una afinidad por el antígeno comparable con, o mayor que, aquélla del anticuerpo de referencia.

En el segundo paso de reemplazo de la región-V, las regiones-V humanas seleccionadas en el primero paso se utilizan como guía para la selección de los reemplazos humanos para la región-V del anticuerpo de referencia no humano restante con una biblioteca diversa de regiones-V humanas cognadas. Los anticuerpos híbridos seleccionados en la primera ronda también se pueden utilizar como competidores para la segunda ronda de selección. El resultado de la segunda ronda de selección es un conjunto de anticuerpos completamente humanos que difieren estructuralmente del anticuerpo de referencia, pero que compiten con el anticuerpo de referencia para enlazarse al mismo antígeno. Algunos de los anticuerpos humanos seleccionados se enlazan al mismo epítopo sobre el mismo

antígeno que el anticuerpo de referencia. Entre estos anticuerpos humanos seleccionados, uno o más se enlaza al mismo epítopo con una afinidad que es comparable a, o mayor que, aquélla del anticuerpo de referencia.

Utilizando uno de los anticuerpos que se enlazan al HER3 de ratón o quimérico descritos anteriormente como el anticuerpo de referencia, este método se puede emplear fácilmente para generar anticuerpos humanos que se enlacen al HER3 humano con la misma especificidad de enlace y la misma o mejor afinidad de enlace. En adición, estos anticuerpos que se enlazan al HER3 humano también se pueden obtener comercialmente en las compañías que producen por costumbre anticuerpos humanos, por ejemplo, KaloBios, Inc. (Mountain View, CA).

Anticuerpos de camélido

Las proteínas de anticuerpos obtenidas a partir de los miembros de la familia del camello y el dromedario (*Camelus bactrianus* y *Camelus dromedarius*), incluyendo los miembros del nuevo mundo, tales como las especies de llama (*Lama paccos, Lama glama* y *lama vicugna*), se han caracterizado con respecto al tamaño, la complejidad estructural, y la antigenicidad para los sujetos humanos. Ciertos anticuerpos de IgG a partir de esta familia de mamíferos, como se encuentran en la naturaleza, carecen de cadenas ligeras y, por consiguiente, son estructuralmente distintos de la estructura cuaternaria típica de cuatro cadenas que tiene dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, para los anticuerpos de

otros animales. Véase la Publicación Internacional del TCP Número PCT/EP93/02214 (Publicación Internacional Número WO 94/04678 publicada el 3 de marzo de 1994).

Una región del anticuerpo de camélido, que es el único dominio variable pequeño identificado como VHH, se puede obtener mediante ingeniería genética para proporcionar una proteína pequeña que tiene una alta afinidad por un objetivo, que da como resultado una proteína derivada de anticuerpo de bajo peso molecular conocida como un “nanocuerpo de camélido”. Véase la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,759,808 expedida el 2 de junio de 1998; véase también Stijlemans y colaboradores (2004) J Biol Chem 279: 1256-1261; Dumoulin y colaboradores (2003) Nature 424: 783-788; Pleschberger y colaboradores (2003) Bioconjugate Chem 14: 440-448; Cortez-Retamozo y colaboradores (2002) Int J Cancer 89: 456-62; y Lauwereys y colaboradores (1998) EMBO J 17: 3512-3520. Las bibliotecas diseñadas de anticuerpos de camélido y fragmentos de anticuerpos están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Ablynx, Ghent, Bélgica (por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US20060115470; Domantis US20070065440, US20090148434). Como con otros anticuerpos de origen no humano, una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo de camélido se puede alterar de una manera recombinante para obtener una secuencia que se parezca más cercanamente a una secuencia humana, es decir, el nanocuerpo se puede “humanizar”. Por consiguiente, se puede reducir adicionalmente la baja

antigenicidad natural de los anticuerpos de camélido para los seres humanos.

El nanocuerpo de camélido tiene un peso molecular de aproximadamente una décima parte de aquél de una molécula de IgG humana, y la proteína tiene un diámetro físico de solamente unos cuantos nanómetros. Una consecuencia del pequeño tamaño es la capacidad de los nanocuerpos de camélido para enlazarse a los sitios antigénicos que son funcionalmente invisibles para las proteínas de anticuerpo más grandes, es decir, los nanocuerpos de camélido son útiles como reactivos para detectar los antígenos que sean de otra manera crípticos, utilizando las técnicas inmunológicas clásicas, y como posibles agentes terapéuticos. Por consiguiente, todavía otra consecuencia del pequeño tamaño es que un nanocuerpo de camélido puede ser inhibidor como un resultado del enlace a un sitio específico en una ranura o hendidura estrecha de una proteína objetivo y, por consiguiente, puede servir en una capacidad que se parezca más cercanamente a la función de un fármaco de bajo peso molecular clásico, que aquélla de un anticuerpo clásico.

El bajo peso molecular y el tamaño compacto además dan como resultado nanocuerpos de camélido que son extremadamente termoestables, estables a pHs extremos y a la digestión proteolítica, y pobremente antigénicos. Otra consecuencia es que los nanocuerpos de camélido se mueven fácilmente desde el sistema circulatorio hacia los tejidos, e incluso cruzan la barrera

hematoencefálica y pueden tratar los trastornos que afecten al tejido nervioso. Los nanocuerpos pueden facilitar adicionalmente el transporte de fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Véase la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20040161738 publicada el 19 de agosto de 2004. Estas características, combinadas con la baja antigenicidad para los seres humanos, indican el gran potencial terapéutico. Además, estas moléculas se pueden expresar completamente en las células procarióticas, tales como de *E. coli*, y se expresan como proteínas de fusión con los bacteriófagos, y son funcionales.

De conformidad con lo anterior, una característica de la presente invención es un anticuerpo o nanocuerpo de camélido que tiene una alta afinidad por HER3. En ciertas modalidades de la presente, el anticuerpo o nanocuerpo de camélido se produce naturalmente en el animal camélido, es decir, es producido por el camélido en seguida de la inmunización con HER3 o con un fragmento peptídico del mismo, utilizando las técnicas descritas en la presente para otros anticuerpos. De una manera alternativa, el nanocuerpo de camélido que se enlaza al HER3 se diseña, es decir, se produce, mediante una selección, por ejemplo, a partir de una biblioteca de fagos que exhiban las proteínas de nanocuerpos de camélido apropiadamente mutagenizadas, utilizando procedimientos de paneo con LRP6 como un objetivo, como se describe en los Ejemplos de la presente. Los nanocuerpos diseñados se pueden hacer además a la medida mediante ingeniería genética para tener

una vida media en un sujeto receptor de 45 minutos a dos semanas. En una modalidad específica, el anticuerpo o nanocuerpo de camélido se obtiene mediante el injerto de las secuencias de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la cadena pesada o ligera de los anticuerpos humanos de la invención, en las secuencias de estructura del nanocuerpo o del anticuerpo de un solo dominio, como se describe, por ejemplo, en la Publicación Internacional del TCP Número PCT/EP93/02214. En una modalidad, el anticuerpo o nanocuerpo de camélido se enlaza a cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. En una modalidad, el anticuerpo o nanocuerpo de camélido se enlaza a cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.

Moléculas Biespecíficas y Anticuerpos Multivalentes

En otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas biparatópicas, biespecíficas o multiespecíficas que comprendan un anticuerpo que se enlaza al HER3, o un fragmento del mismo, de la invención. Un anticuerpo de la invención, o los fragmentos del mismo, se pueden derivar o enlazar a otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína (por ejemplo, otro anticuerpo o ligando para un receptor) para generar una molécula biespecífica que se enlace a cuando menos dos sitios de enlace o moléculas

objetivo diferentes. El anticuerpo de la invención, de hecho, se puede derivar o se puede enlazar a más de otra molécula funcional para generar moléculas biparatópicas o multiespecíficas que se enlacen a más de dos sitios de enlace y/o moléculas objetivo diferentes; tales moléculas biparatópicas o multiespecíficas. Para crear una molécula biespecífica de la invención, un anticuerpo de la invención se puede enlazar funcionalmente (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente, o de otra manera) a una o más moléculas de enlace diferentes, tales como otro anticuerpo, fragmento de anticuerpo, péptido, o mimético de enlace, de tal manera que resulte una molécula biespecífica.

Se pueden proporcionar otros beneficios clínicos mediante el enlace de dos o más antígenos dentro de un anticuerpo (Coloma y colaboradores (1997); Merchant y colaboradores (1998); Alt y colaboradores (1999); Zuo y colaboradores (2000); Lu y colaboradores (2004); Lu y colaboradores (2005); Marvin y colaboradores (2005); Marvin y colaboradores (2006); Shen y colaboradores (2007); Wu y colaboradores (2007); Dimasi y colaboradores (2009); Michaelson y colaboradores (2009)). (Morrison y colaboradores (1997) Nature Biotech. 15: 159-163; Alt y colaboradores (1999) FEBS Letters 454: 90-94; Zuo y colaboradores (2000) Protein Engineering 13: 361-367; Lu y colaboradores (2004) JBC 279: 2856-2865; Lu y colaboradores (2005) JBC 280: 19665-19672; Marvin y colaboradores (2005) Acta Pharmacologica Sinica 26: 649-658; Marvin y colaboradores (2006) Curr Opin Drug Disc

Develop 9: 184-193; Shen y colaboradores (2007) J Immun Methods 218: 65-74; Wu y colaboradores (2007) Nat Biotechnol. 11: 1290-1297; Dimasi y colaboradores (2009) J Mol Biol. 393: 672-692; y Michaelson y colaboradores (2009) mAbs 1: 128-141.

Las moléculas biespecíficas de la presente invención se pueden preparar mediante la conjugación de las especificidades de enlace constitutivas, empleando los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cada especificidad de enlace de la molécula biespecífica se puede generar por separado, y entonces se conjugan entre sí. Cuando las especificidades de enlace son proteínas o péptidos, se pueden utilizar una variedad de agentes de acoplamiento o de reticulación para la conjugación covalente. Los ejemplos de los agentes de reticulación incluyen proteína A, carbodi-imida, N-succinimidil-S-acetil-tioacetato (SATA), 5,5'-ditiobis-(ácido 2-nitro-benzoico) (DTNB), o-fenilen-dimaleimida (oPDM), N-succinimidil-3-(2-piridilditio)-propionato (SPDP), y sulfosuccinimidil-4-(N-maleimido-metil)-ciclohexan-1-carboxilato (sulfo-SMCC) (véase, por ejemplo, Karpovsky y colaboradores (1984) J. Exp. Med. 160: 1686; Liu y colaboradores (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 82: 8648). Otros métodos incluyen aquéllos descritos en Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78: 118-132; Brennan y colaboradores (1985) Science 229: 81-83), y Glennie y colaboradores (1987) J. Immunol. 139: 2367-2375). Los agentes de conjugación son SATA y sulfo-SMCC, ambos disponibles en Pierce Chemical Co. (Rockford, IL).

Cuando las especificidades de enlace son anticuerpos, se

pueden conjugar mediante enlace de sulfhidrilo de las regiones de articulación del término C de las dos cadenas pesadas. En una modalidad particular, la región de articulación se modifica para contener un número non de residuos de sulfhidrilo, por ejemplo, uno, antes de la conjugación.

De una manera alternativa, ambas especificidades de enlace se pueden codificar en el mismo vector, y se pueden expresar y ensamblar en la misma célula huésped. Este método es en particular útil cuando la molécula biespecífica es una proteína de fusión de mAb x mAb, mAb x Fab, Fab x $F(ab')_2$ ó ligando x Fab. Una molécula biespecífica de la invención puede ser una molécula de una sola cadena que comprenda un anticuerpo de una sola cadena y un determinante de enlace, o una molécula biespecífica de una sola cadena que comprenda dos determinantes de enlace. Las moléculas biespecíficas pueden comprender cuando menos dos moléculas de una sola cadena. Los métodos para la preparación de moléculas biespecíficas se describen, por ejemplo, en Las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,260,203; 5,455,030; 4,881,175; 5,132,405; 5,091,513; 5,476,786; 5,013,653; 5,258,498; y 5,482,858.

El enlace de las moléculas biespecíficas a sus objetivos específicos se puede confirmar, por ejemplo, mediante el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoensayo (REA), análisis FACS, bioensayo (por ejemplo, inhibición del crecimiento), o ensayo Western Blot. Cada uno de estos ensayos en

términos generales detecta la presencia de los complejos de proteína-anticuerpo de un interés particular, mediante el empleo de un reactivo marcado (por ejemplo, un anticuerpo) específico para el complejo de interés.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos multivalentes que comprenden cuando menos dos fragmentos idénticos o diferentes de los anticuerpos de la invención que se enlazan al HER3. Los fragmentos de anticuerpos pueden estar enlazados entre sí por medio de fusión de proteína o por medio de un enlace covalente o no covalente. Los compuestos tetravalentes se pueden obtener, por ejemplo, mediante la reticulación de los anticuerpos de la invención con un anticuerpo que se enlace a las regiones constantes de los anticuerpos de la invención, por ejemplo, la Fc o la región de articulación. El dominio trimerizante se describe, por ejemplo, en Borean, Patente Europea Número EP 1012280B1. Los módulos pentamerizantes se describen, por ejemplo, en la Publicación Internacional del TCP Número PCT/EP97/05897.

En una modalidad, una molécula biparatópica/biespecífica se enlaza a los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y del dominio 4 de HER3.

En otra modalidad, la invención pertenece a anticuerpos de doble función, en donde un solo anticuerpo monoclonal se ha modificado de tal manera que el sitio de enlace al antígeno se enlaza a más de un antígeno, tal como un anticuerpo de doble función que se enlaza tanto al HER3 como a otro antígeno (por ejemplo, HER1,

HER2, y HER4). En otra modalidad, la invención pertenece a un anticuerpo de doble función que se dirige a los antígenos que tengan la misma conformación, por ejemplo, un antígeno que tenga la misma conformación de HER3 en el estado “cerrado" o "inactivo”. Los ejemplos de los antígenos con la misma conformación de HER3 en el estado “cerrado" o "inactivo” incluyen, pero no se limitan a, HER1 y HER4. Por consiguiente, un anticuerpo de doble función se puede enlazar a HER3 y HER1; a HER3 y HER4, o a HER1 y HER4. La especificidad de enlace doble del anticuerpo de doble función se puede traducir además en una actividad doble, o en la inhibición de actividad. (Véase, por ejemplo, Jenny Bostrom y colaboradores (2009) Science: 323; 1610-1614).

Anticuerpos con una Vida Media Prolongada

La presente invención proporciona anticuerpos que se enlazan específicamente a la proteína de HER3, los cuales tienen una vida media prolongada *in vivo*.

Muchos factores pueden afectar a la vida media de una proteína *in vivo*. Como ejemplos tenemos la filtración renal, el metabolismo en el hígado, la degradación mediante las enzimas proteolíticas (proteasas), y las respuestas inmunogénicas (por ejemplo, la neutralización de la proteína mediante los anticuerpos y la absorción mediante los macrófagos y las células dendríticas). Se pueden emplear una variedad de estrategias para prolongar la vida media de los anticuerpos de la presente invención. Por ejemplo,

mediante enlace químico a polietilenglicol (PEG), reCODE PEG, andamiaje de anticuerpo, poli-ácido siálico (PSA), almidón de hidroxi-etilo (HES), ligandos de enlace de albúmina, y protectores de carbohidrato; Mediante la fusión genética a las proteínas que se enlazan a las proteínas del suero, tales como albúmina, IgG, FcRn, y transferrina; mediante el acoplamiento (genético o químico) con otras fracciones de enlace que se enlacen a las proteínas del suero, tales como nanocuerpos, Fabs, DARPins, avímeros, Affibodies, y anticalinas; mediante fusión genética con rPEG, albúmina, dominio de albúmina, proteínas de enlace a la albúmina, y Fc; o mediante su incorporación en nanovehículos, formulaciones de liberación lenta, o dispositivos médicos.

Con el fin de prolongar la circulación en suero de los anticuerpos *in vivo*, las moléculas poliméricas inertes, tales como el PEG de alto peso molecular, se pueden unir a los anticuerpos o a un fragmento de los mismos, con o sin un enlazador multifuncional, ya sea a través de la conjugación específica del sitio del PEG al término N o C de los anticuerpos, o por medio de los grupos épsilon-amino presentes sobre los residuos de lisina. Para la pegilación, un anticuerpo, el anticuerpo, o el fragmento del mismo, típicamente se hace reaccionar con polietilenglicol (PEG), tal como un derivado de éster reactivo o aldehído de PEG, bajo condiciones en donde uno o más grupos PEG lleguen a unirse al anticuerpo o al fragmento del anticuerpo. La pegilación se puede llevar a cabo mediante una reacción de acilación o mediante una reacción de alquilación con una

molécula de PEG reactiva (o un polímero soluble en agua reactivo análogo). Como se utiliza en la presente, el término “polietilenglicol” pretende abarcar cualquiera de las formas de PEG que se han utilizado para derivar otras proteínas, tales como mono alcoxilo (de 1 a 10 átomos de carbono)- o ariloxi-polietilenglicol o polietilenglicol-maleimida. En ciertas modalidades, el anticuerpo que se va a pegilar es un anticuerpo aglicosilado. Se utilizará la derivación del polímero lineal o ramificado que dé como resultado una pérdida mínima de la actividad biológica. El grado de la conjugación se puede monitorear estrechamente mediante SDS-PAGE y espectrometría de masas para asegurar la conjugación apropiada de las moléculas de PEG con los anticuerpos. El PEG sin reaccionar se puede separar de los conjugados de anticuerpo-PEG mediante cromatografía por exclusión de tamaños o de intercambio de iones. Los anticuerpos derivados de PEG se pueden probar para determinar su actividad de enlace, así como su eficacia *in vivo,* empleando los métodos bien conocidos por las personas expertas en la materia, por ejemplo, mediante los inmunoensayos descritos en la presente. Los métodos para pegilar proteínas se conocen en la técnica, y se pueden aplicar a los anticuerpos de la invención. Véase, por ejemplo, la Patente Europea Número EP 0 154 316 por Nishimura y colaboradores, y la Patente Europea Número EP 0 401 384 por Ishikawa y colaboradores

Otras tecnologías de pegilación modificadas incluyen la tecnología de reconstitución de ingeniería dirigida químicamente ortogonal (ReCODE PEG), la cual incorpora cadenas laterales

químicamente especificadas en las proteínas biosintéticas, por medio de un sistema reconstituido que incluye la sintetasa de tARN y el tARN. Esta tecnología hace posible la incorporación de más de 30 nuevos aminoácidos en las proteínas biosintéticas en *E.coli*, levadura, y células de mamífero. El tARN incorpora un aminoácido no activo en cualquier lugar en que se coloque un codón ámbar, convirtiendo el ámbar desde un codón de paro hasta uno que señaliza la incorporación del aminoácido químicamente especificado.

La tecnología de pegilación recombinante (rPEG) también se puede utilizar para prolongar la vida media en suero. Esta tecnología involucra fusionar genéticamente una cola de proteína no estructurada de 300 a 600 aminoácidos con una proteína farmacéutica existente. Debido a que el peso molecular aparente de esta cadena de proteína no estructurada es aproximadamente 15 veces mayor que su peso molecular real, aumenta mucho la vida media en suero de la proteína. En contraste con la PEGilación tradicional, la cual requiere de conjugación química y re-purificación, el proceso de elaboración se simplifica mucho, y el producto es homogéneo.

La poli-sialilación es otra tecnología, la cual utiliza el polímero natural de poli-ácido siálico (PSA) para prolongar la vida activa y mejorar la estabilidad de los péptidos y proteínas terapéuticas. El poli-ácido siálico (PSA) es un polímero de ácido siálico (un azúcar). Cuando se utiliza para el suministro de fármacos de proteínas y péptidos terapéuticos, el poli-ácido siálico proporciona un micro-

medio ambiente protector en la conjugación. Esto aumenta la vida activa de la proteína terapéutica en la circulación, e impide que sea reconocida por el sistema inmunológico. El polímero de poli-ácido siálico (PSA) se encuentra naturalmente en el cuerpo humano. Fue adoptado por ciertas bacterias que evolucionaron durante millones de años para recubrir sus paredes con el mismo. Entonces estas bacterias naturalmente poli-sialiladas fueron capaces, en virtud de la imitación molecular, de recubrir el sistema de defensa del cuerpo. El poli-ácido siálico (PSA), lo último en tecnología de protección de la naturaleza, se puede producir fácilmente a partir de estas bacterias en grandes cantidades y con características físicas previamente determinadas. El poli-ácido siálico (PSA) bacteriano es completamente no inmunogénico, incluso cuando se acopla a las proteínas, debido a que es químicamente idéntico al poli-ácido siálico (PSA) del cuerpo humano.

Otra tecnología incluye el uso de derivados de almidón de hidroxi-etilo (“HES”) enlazado a los anticuerpos. El almidón de hidroxi-etilo (HES) es un polímero natural modificado derivado a partir del almidón de maíz ceroso, y puede ser metabolizado por las enzimas del cuerpo. Las soluciones de almidón de hidroxi-etilo (HES) se administran usualmente para sustituir el volumen sanguíneo deficiente y para mejorar las propiedades reológicas de la sangre. La HESilación de un anticuerpo hace posible la prolongación de la vida media en la circulación, mediante el aumento de la estabilidad de la molécula, así como mediante la reducción de la eliminación renal,

dando como resultado un aumento de la actividad biológica. Mediante la variación de diferentes parámetros, tales como el peso molecular del almidón de hidroxi-etilo (HES), se puede hacer a la medida una amplia gama de conjugados de anticuerpos de almidón de hidroxi-etilo (HES).

También se pueden generar anticuerpos que tengan un aumento de su vida media *in vivo* mediante la introducción de una o más modificaciones de aminoácidos (es decir, sustituciones, inserciones o supresiones) en un dominio constante de IgG, o un fragmento de enlace a FcRn del mismo (de preferencia un fragmento de dominio Fc o de Fc de articulación). Véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 98/23289; la Publicación Internacional Número WO 97/34631; y la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,277,375.

Además, los anticuerpos se pueden conjugar con albúmina con el objeto de hacer que el anticuerpo o el fragmento del anticuerpo sea más estable *in vivo* o de que tenga una vida media más larga *in vivo*. Las técnicas son bien conocidas en este campo, véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales Números WO 93/15199, WO 93/15200, y WO 01/77137; y la Patente Europea Número EP 413,622.

El anticuerpo de HER3 o un fragmento del mismo también se puede fusionar con uno o más de albúmina de suero humano (HSA) polipéptidos, o una porción de los mismos. La albúmina de suero humano (HSA), una proteína de 585 aminoácidos en su forma

madura, es responsable de una proporción significativa de la presión osmótica del suero, y también funciona como un vehículo de ligandos endógenos y exógenos. La función de la albúmina como una molécula portadora y su naturaleza inerte, son propiedades deseables para utilizarse como un vehículo y transportador de polipéptidos *in vivo*. El uso de albúmina como el componente de una proteína de fusión de albúmina como un vehículo para diversas proteínas se ha sugerido en la Publicación Internacional Número WO 93/15199, en la Publicación Internacional Número WO 93/15200, y en la Patente Europea Número EP 413 622. También se ha propuesto el uso de los fragmentos N-terminales de la albúmina de suero humano (HSA) para las fusiones con polipéptidos (Patente Europea Número EP 399 666). De conformidad con lo anterior, mediante la fusión o conjugación genética o química de los anticuerpos o fragmentos de los mismos con la albúmina, se puede estabilizar o prolongar la vida media, y/o se puede conservar la actividad de la molécula durante períodos de tiempo prolongados en solución, *in vitro* y/o *in vivo*.

La fusión de la albúmina con otra proteína se puede lograr mediante manipulación genética, de tal manera que el ADN que codifique la albúmina de suero humano (HSA), o un fragmento del mismo, se una al ADN que codifique la proteína. Entonces se transforma o se transfecta un huésped adecuado con las secuencias de nucleótidos fusionadas, arregladas de tal manera sobre un plásmido adecuado, que expresen un polipéptido de fusión. La expresión se puede efectuar *in vitro*, por ejemplo, a partir de células

procarióticas o eucarióticas, o *in vivo*, por ejemplo, a partir de un organismo transgénico. Se pueden encontrar métodos adicionales pertenecientes a las fusiones de la albúmina de suero humano (HSA), por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales Números WO 2001077137 y WO 200306007, incorporadas a la presente como referencia. En una modalidad específica, la expresión de la proteína de fusión se lleva a cabo en líneas celulares de mamífero, por ejemplo, en líneas celulares CHO. El enlace diferencial alterado de un anticuerpo a un receptor a pHs bajos o altos también se contempla dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, la afinidad de un anticuerpo se puede modificar de tal manera que permanezca enlazado a su receptor a un pH bajo, por ejemplo, el pH bajo dentro de un lisosoma, mediante la modificación del anticuerpo para incluir aminoácidos adicionales, tales como una histidina en una región determinante de complementariedad (CDR) del anticuerpo (véase, por ejemplo, Tomoyuki Igawa y colaboradores (2010) Nature Biotechnology; 28, 1203-1207).

Conjugados de Anticuerpos

La presente invención proporciona anticuerpos o fragmentos de los mismos que se enlazan específicamente a una proteína de HER3 recombinantemente fusionada o químicamente conjugada (incluyendo las conjugaciones tanto covalentes como no covalentes) a una proteína o polipéptido heterólogo (o fragmento del mismo, de preferencia a un polipéptido de cuando menos 10, de cuando menos

20, de cuando menos 30, de cuando menos 40, de cuando menos 50, de cuando menos 60, de cuando menos 70, de cuando menos 80, de cuando menos 90 ó de cuando menos 100 aminoácidos) para generar proteínas de fusión. En particular, la invención proporciona proteínas de fusión que comprenden un fragmento de anticuerpo descrito en la presente (por ejemplo, un fragmento Fab, un fragmento Fd, un fragmento Fv, un fragmento $F(ab)_2$, un dominio VH, una CDR VH, un dominio VL o una CDR VL), y una proteína, polipéptido, o péptido heterólogo. Los métodos para fusionar o conjugar proteínas, polipéptidos, o péptidos a un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo son conocidos en la materia. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,336,603, 5,622,929, 5,359,046, 5,349,053, 5,447,851, y 5,112,946; las Patentes Europeas Números EP 307,434 y EP 367,166; las Publicaciones Internacionales Números WO 96/04388 y WO 91/06570; Ashkenazi y colaboradores (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 88: 10535-10539; Zheng y colaboradores (1995) J. Immunol. 154: 5590-5600; y Vil y colaboradores (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89: 11337-11341.

Se pueden generar proteínas de fusión adicionales a través de las técnicas de mezcla de genes, mezcla de motivos, mezcla de exones, y/o mezcla de codones (colectivamente referidos como “mezcla de ADN”). La mezcla de ADN se puede emplear para alterar las actividades de los anticuerpos de la invención o los fragmentos de los mismos (por ejemplo, los anticuerpos o los fragmentos de los

mismos con afinidades más altas e índices de disociación más bajos). Véanse, en términos generales, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,605,793; 5,811,238; 5,830,721; 5,834,252; y 5,837,458; Patten y colaboradores (1997) Curr. Opinion Biotechnol. 8: 724-33; Harayama, (1998) Trends Biotechnol. 16(2): 76-82; Hansson y colaboradores (1999) J. Mol. Biol. 287: 265-76; y Lorenzo y Blasco, (1998) Biotechniques 24(2): 308-313 (cada una de estas patentes y publicaciones se incorpora a la presente como referencia en su totalidad). Los anticuerpos o fragmentos de los mismos, o los anticuerpos codificados o fragmentos de los mismos, se pueden alterar sometiéndolos a mutagénesis aleatoria mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) susceptible a error, inserción aleatoria de nucleótido, o mediante otros métodos antes de la recombinación. Un polinucleótido que codifica un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlaza específicamente a una proteína de HER3, se puede recombinar con uno o más componentes, motivos, secciones, partes, dominios, fragmentos, etc. de una o más moléculas heterólogas.

Más aún, los anticuerpos o fragmentos de los mismos se pueden fusionar con secuencias marcadoras, tales como un péptido, con el objeto de facilitar la purificación. En las modalidades preferidas, la secuencia de aminoácidos marcadora es un péptido de hexa-histidina, tal como la marca proporcionada en un vector pQE (QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311), entre otras, muchas de las cuales están comercialmente disponibles. Como

se describe en Gentz y colaboradores (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 86: 821-824, por ejemplo, la hexa-histidina proporciona una purificación conveniente de la proteína de fusión. Otras marcas de péptidos útiles para la purificación incluyen, pero no se limitan a, la marca de hemaglutinina ("HA"), la cual corresponde a un epítopo derivado a partir de la proteína de hemaglutinina de influenza (Wilson y colaboradores (1984) Cell 37: 767), y la marca "flag".

En otras modalidades, los anticuerpos de la presente invención o fragmentos de los mismos, se conjugan con un agente de diagnóstico o detectable. Estos anticuerpos pueden ser útiles para monitorear o pronosticar el establecimiento, desarrollo, progreso y/o la gravedad de una enfermedad o de un trastorno como parte de un procedimiento de prueba clínica, tal como determinar la eficacia de una terapia particular. Este diagnóstico y detección se puede llevar a cabo mediante el acoplamiento del anticuerpo con sustancias detectables, incluyendo, pero no limitándose a, diversas enzimas, tales como, pero no limitándose a, peroxidasa de radícula roja, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, o acetil-colinesterasa; grupos protésicos, tales como, pero no limitándose a, estreptavidina/biotina y avidina/biotina; materiales fluorescentes, tales como, pero no limitándose a, umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, dicloro-triazinil-amina-fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; materiales luminiscentes, tales como, pero no limitándose a, luminol; biomateriales luminiscentes, tales como, pero no limitándose a, luciferasa, luciferina, y acuorina; materiales

radioactivos, tales como, pero no limitándose a, yodo (^{131}I, ^{125}I, ^{123}I, y ^{121}I,), carbono (^{14}C), azufre (^{35}S), tritio (^{3}H), indio (^{115}In, ^{113}In, ^{112}In, y ^{111}In,), tecnecio (^{99}Tc), talio (^{201}Ti), galio (^{68}Ga, ^{67}Ga), paladio (^{103}Pd), molibdeno (^{99}Mo), xenón (^{133}Xe), flúor (^{18}F), ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{159}Gd, ^{149}Pm, ^{140}La, ^{175}Yb, ^{166}Ho, ^{90}Y, ^{47}Sc, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{142}Pr, ^{105}Rh, ^{97}Ru, ^{68}Ge, ^{57}Co, ^{65}Zn, ^{85}Sr, ^{32}P, ^{153}Gd, ^{169}Yb, ^{51}Cr, ^{54}Mn, ^{75}Se, ^{113}Sn, y ^{117}Tin; y metales emisores de positrones utilizando diferentes tomografías de emisión de positrones, y iones de metales paramagnéticos no radioactivos.

La presente invención abarca además los usos de los anticuerpos o fragmentos de los mismos conjugados con una fracción terapéutica. Un anticuerpo o un fragmento del mismo, se puede conjugar con una fracción terapéutica, tal como una citotoxina, por ejemplo, un agente citostático o citocida, un agente terapéutico o un ion de metal radioactivo, por ejemplo, emisores-alfa. Una citotoxina o un agente citotóxico incluye cualquier agente que sea perjudicial para las células.

Además, un anticuerpo o un fragmento del mismo se puede conjugar con una fracción terapéutica o una fracción de fármaco que se modifique para dar una respuesta biológica. Las fracciones terapéuticas o las fracciones de fármaco no deben interpretarse como limitadas a los agentes terapéuticos químicos clásicos. Por ejemplo, la fracción de fármaco puede ser una proteína, péptido, o polipéptido que posea una actividad biológica deseada. Estas proteínas pueden incluir, por ejemplo, una toxina, tal como abrina,

ricina A, exotoxina de *pseudomonas*, toxina de cólera, o toxina de difteria; una proteína, tal como factor de necrosis tumoral, α-interferón, ß-interferón, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, activador de plasminógeno de tejido, un agente apoptótico, un agente anti-angiogénico; o, un modificador de la respuesta biológica, tal como, por ejemplo, una linfocina. En una modalidad, el anticuerpo anti- HER3 o un fragmento del mismo, conjugado con una fracción terapéutica, tal como una citotoxina, un fármaco (por ejemplo, un inmunosupresor) o una radiotoxina. Estos conjugados son referidos en la presente como "inmunoconjugados". Los inmunoconjugados que incluyen una o más citotoxinas son referidos como "inmunotoxinas". Una citotoxina o un agente citotóxico incluye cualquier agente que sea perjudicial para (por ejemplo, que aniquile a) las células. Los ejemplos incluyen taxón, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etoposida, tenoposida, vincristina, vinblastina, t. colchicina, doxorrubicina, daunorrubicina, dihidroxi-antracina-diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, y puromicina, y los análogos u homólogos de los mismos. Los agentes terapéuticos también incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercapto-purina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluoro-uracil-decarbazina), agentes de ablación (por ejemplo, mecloretamina, tiotepa-clorambucil, melfalano, carmustina (BSNU), y lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfano, dibromo-manitol,

estreptozotocina, mitomicina C, y cis-dicloro-diamina-platino (II) (DDP) cisplatina, antraciclinas (por ejemplo, daunorrubicina (anteriormente daunomicina), y doxorrubicina), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina, y antramicina (AMC)), y agentes anti-mitóticos (por ejemplo, vincristina y vinblastina). (Véase, por ejemplo, Seattle Genetics, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US20090304721).

Otros ejemplos de las citotoxinas terapéuticas que se pueden conjugar con un anticuerpo de la invención incluyen duocarmicinas, caliqueamicinas, maytansinas y auristatinas, y derivados de las mismas. Un ejemplo de un anticuerpo de caliqueamicina conjugado está comercialmente disponible (Mylotarg^{MR}; Wyeth-Ayerst).

Las citotoxinas se pueden conjugar con los anticuerpos de la invención utilizando la tecnología de enlazadores disponible en la materia. Los ejemplos de los tipos de enlazadores que se han utilizado para conjugar una citotoxina a un anticuerpo incluyen, pero no se limitan a, hidrazonas, tioéteres, ésteres, disulfuros y enlazadores que contienen péptidos. Se puede seleccionar un enlazador, es decir, por ejemplo, que sea susceptible a la disociación mediante un bajo pH dentro del compartimiento lisosomal, o que sea susceptible a la disociación mediante las proteasas, tales como las proteasas preferencialmente expresadas en el tejido tumoral, tales como las catepsinas (por ejemplo, las catepsinas B, C, D).

Para una discusión adicional de los tipos de citotoxinas, enlazadores y métodos para conjugar los agentes terapéuticos a los anticuerpos, véanse también Saito y colaboradores (2003) Adv. Fármaco Deliv. Rev. 55: 199-215; Trail y colaboradores (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52: 328-337; Payne, (2003) Cancer Cell 3: 207-212; Allen, (2002) Nat. Rev. Cancer 2: 750-763; Pastan y Kreitman, (2002) Curr. Opin. Investig. Drugs 3: 1089-1091; Senter y Springer, (2001) Adv. Drug Deliv. Rev. 53: 247-264.

Los anticuerpos de la presente invención también se pueden conjugar a un isótopo radioactivo para generar productos radiofarmacéuticos citotóxicos, también referidos como radioinmunoconjugados. Los ejemplos de los isótopos radioactivos que se pueden conjugar con los anticuerpos para utilizarse diagnósticamente o terapéuticamente incluyen, pero no se limitan a, yodo^{131}, indio^{111}, itrio^{90}, y lutecio^{177}. Los métodos para la preparación de los radioinmunconjugados están establecidos en la materia. Los ejemplos de los radioinmunoconjugados están comercialmente disponibles, incluyendo Zevalin^{MR} (DEC Pharmaceuticals), y Bexxar^{MR} (Corixa Pharmaceuticals), y se pueden emplear métodos similares para preparar los radioinmunoconjugados utilizando los anticuerpos de la invención. En ciertas modalidades, el quelato macrocíclico es el ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecan-N,N',N'',N'''-tetra-acético (DOTA), el cual se puede unir al anticuerpo por medio de una molécula enlazadora. Estas moléculas enlazadoras son

comúnmente conocidas en la materia y se describen en Denardo y colaboradores (1998) Clin Cancer Res. 4(10): 2483-90; Peterson y colaboradores (1999) Bioconjug. Chem. 10(4): 553-7; y Zimmerman y colaboradores (1999) Nucl. Med. Biol. 26(8): 943-50, cada uno incorporado como referencia en su totalidad.

Las técnicas para conjugar las fracciones terapéuticas a los anticuerpos son bien conocidas, véase, por ejemplo, Arnon y colaboradores, “Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy”, en Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Reisfeld y colaboradores (Editores), páginas 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom y colaboradores, “Antibodies for Drug Delivery”, en Controlled Drug Delivery (2ª Edición), Robinson y colaboradores (Editores), páginas 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, “Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review”, en Monoclonal Antibodies 84: Biological and Clinical Applications, Pinchera y colaboradores (Editores), páginas 475-506 (1985); “Analysis, Results, and Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy”, en Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy, Baldwin y colaboradores (Editores), páginas 303-16 (Academic Press 1985), y Thorpe y colaboradores (1982) Immunol. Rev. 62: 119-58.

Los anticuerpos también se pueden unir a soportes sólidos, que son particularmente útiles para los inmunoensayos o para la purificación del antígeno objetivo. Estos soportes sólidos incluyen, pero no se limitan a, vidrio, celulosa, poliacrilamida, nylon,

poliestireno, poli-cloruro de vinilo o polipropileno.

Combinaciones de Anticuerpos

En otro aspecto, la invención pertenece a anticuerpos de HER3, o a fragmentos de los mismos de la invención, utilizados con otros agentes terapéuticos, tales como otros anticuerpos, inhibidores de molécula pequeña, inhibidores de mTOR, o inhibidores de cinasa PI3. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

Inhibidores de HER1: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos se pueden utilizar con inhibidores de HER1, los cuales incluyen, pero no se limitan a, Matuzumab (EMD72000), Erbitux®/Cetuximab (Imclone), Vectibix®/Panitumumab (Amgen), mAb 806, y Nimotuzumab (TheraCIM), Iressa®/Gefitinib (Astrazeneca); CI-1033 (PD183805) (Pfizer), Lapatinib (GW-572016) (GlaxoSmithKline), Tykerb®/Ditosilato de Lapatinib (SmithKline Beecham), Tarceva®/Erlotinib HCL (OSI-774) (OSI Pharma), y PKI-166 (Novartis), y N-[4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-[[(3''S'')-tetrahidro-3-furanil]-oxi]-6-quinazolinil]-4-(dimetil-amino)-2-butenamida, vendida bajo el nombre comercial Tovok® por Boehringer Ingelheim).

Inhibidores de HER2: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos, se pueden utilizar con los inhibidores de HER2, los cuales incluyen, pero no se limitan a, Pertuzumab (vendido bajo la marca comercial registrada Omnitarg® por Genentech), Trastuzumab (vendido bajo la marca comercial registrada Herceptin® por Genentech/Roche), MM-111, neratinib

(también conocido como HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-cloro-4-[(piridin-2-il)-metoxi]-fenil]-amino]-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-4-(dimetil-amino)-but-2-enamida, y descrita en la Publicación Internacional del TCP Número WO 05/028443), lapatinib o Ditosilato de Lapatinib (vendido bajo la marca comercial registrada Tykerb® por GlaxoSmithKline.

Inhibidores de HER3: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos se pueden utilizar con los inhibidores de HER3, los cuales incluyen, pero no se limitan a, MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV-203 (Aveo), MEHD7945A (Genentech), y moléculas pequeñas que inhiben HER3.

Inhibidores de HER4: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos, se pueden utilizar con inhibidores de HER4.

Inhibidores de PI3K: Los anticuerpos de HER3 o los fragmentos de los mismos, se pueden utilizar con inhibidores de cinasa PI3, los cuales incluyen, pero no se limitan a, 4-[2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metil-sulfonil)-piperazin-1-il]-metil]-tieno-[3,2-d]-pirimidin-4-il]-morfolina (también conocida como GDC 0941 y descrita en las Publicaciones Internacionales del TCP Números WO 09/036082 y WO 09/055730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il]-fenil]-propionitrilo (también conocido como BEZ 235 ó NVP-BEZ 235, y descrito en la Publicación Internacional del TCP Número WO 06/122806), BMK120 y BYL719.

Inhibidores de mTOR: Los anticuerpos de HER3 o los

fragmentos de los mismos, se pueden utilizar con los inhibidores de mTOR, los cuales incluyen, pero no se limitan a, Temsirolimus (vendido bajo el nombre comercial Torisel® por Pfizer), ridaforolimus (formalmente conocido como deferolimus, dimetil-fosfinato de (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E, 26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29, 35-hexametil-2,3,10,14,20-pentaoxo-11,36-dioxa-4-aza-triciclo-[30.3.1.04,9]-hexatriaconta-16,24,26,28-tetraen-12-il]-propil]-2-metoxi-ciclohexilo, también conocido como Deforolimus, AP23573 y MK8669 (Ariad Pharm.), y descrito en la Publicación Internacional del TCP Número WO 03/064383), everolimus (RAD001) (vendido bajo el nombre comercial Afinitor® por Novartis). Se pueden administrar uno o más agentes terapéuticos ya sea simultáneamente o bien antes o después de la administración de un anticuerpo de HER3 o un fragmento del mismo de la presente invención.

Métodos para la Producción de los Anticuerpos de la Invención

(i) Ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos

La invención proporciona moléculas de ácidos nucleicos sustancialmente purificadas que codifican polipéptidos que comprenden segmentos o dominios de las cadenas del anticuerpo que se enlaza a HER3 descrito anteriormente. Algunos de los ácidos nucleicos de la invención comprenden la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo de HER3 y/o la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable

de cadena ligera. En una modalidad específica, las moléculas de ácidos nucleicos son aquéllas identificadas en la Tabla 1. Algunas otras moléculas de ácidos nucleicos de la invención comprenden secuencias de nucleótidos que son sustancialmente idénticas (por ejemplo, cuando menos el 65 por ciento, el 80 por ciento, el 95 por ciento, o el 99 por ciento) a las secuencias de nucleótidos de aquéllas identificadas en la Tabla 1. Cuando se expresan a partir de los vectores de expresión apropiados, los polipéptidos codificados para estos polinucleótidos son capaces de exhibir capacidad de enlace al antígeno de HER3.

En la invención también se proporcionan polinucleótidos que codifican cuando menos una región determinante de complementariedad (CDR) y usualmente todas las tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs) a partir de la cadena pesada o ligera del anticuerpo que se enlaza al HER3 estipulado anteriormente. Algunos otros polinucleótidos codifican toda o sustancialmente toda la secuencia de la región variable de la cadena pesada y/o de la cadena ligera del anticuerpo que se enlaza al HER3 estipulado anteriormente. Debido a la degeneración del código, una variedad de secuencias de ácidos nucleicos codificarán cada una de las secuencias de aminoácidos de inmunoglobulina.

Las moléculas de ácidos nucleicos de la invención pueden codificar tanto una región variable como una región constante del anticuerpo. Algunas de las secuencias de ácidos nucleicos de la invención comprenden nucleótidos que codifican una secuencia de

región variable de cadena pesada madura que es sustancialmente idéntica (por ejemplo, cuando menos el 80 por ciento, el 90 por ciento, o el 99 por ciento) a la secuencia de región variable de cadena pesada madura de un anticuerpo de HER3, estipulada en la Tabla 1.

Las secuencias de polinucleótidos se pueden producir mediante la síntesis de ADN en fase sólida *de novo* o mediante mutagénesis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de una secuencia existente (por ejemplo, las secuencias como se describen en los Ejemplos más adelante) que codifica un anticuerpo que se enlaza al HER3 o a su fragmento de enlace. La síntesis química directa de ácidos nucleicos se puede llevar a cabo mediante los métodos conocidos en la técnica, tales como el método de fosfo-triéster de Narang y colaboradores (1979) Meth. Enzymol. 68: 90; el método de fosfodiéster de Brown y colaboradores (1979) Meth. Enzymol. 68: 109; el método de dietil-fosforamidita de Beaucage y colaboradores (1981) Tetra. Lett., 22: 1859; y el método de soporte sólido de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,458,066. La introducción de mutaciones a una secuencia de polinucleótido mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se puede llevar a cabo como se describe, por ejemplo, en PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification, H.A. Erlich (Editor), Freeman Press, NY, NY, 1992; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Innis y colaboradores (Editores), Academic Press, San Diego, CA, 1990; Mattila y colaboradores

(1991) Nucleic Acids Res. 19: 967; y Eckert y colaboradores (1991) PCR Methods and Applications 1: 17.

En la invención también se proporcionan vectores de expresión y células huésped para producir los anticuerpos que se enlazan al HER3 descritos anteriormente. Se pueden emplear diferentes vectores de expresión para expresar el polinucleótidos que codifican las cadenas o los fragmentos de enlace del anticuerpo que se enlazan al HER3. Se pueden utilizar vectores de expresión tanto basados en virus como no virales, con el fin de producir los anticuerpos en una célula huésped de mamífero. Los vectores y sistemas no virales incluyen plásmidos, vectores episomales, típicamente con un casete de expresión para expresar una proteína o un ARN, y cromosomas artificiales humanos (véase, por ejemplo, Harrington y colaboradores (1997) Nat Genet 15: 345). Por ejemplo, los vectores no virales útiles para la expresión de los polinucleótidos y polipéptidos que se enlazan al HER3 en células de mamífero (por ejemplo, humanas) incluyen pTioHis A, B y C, pcDNA3.1/His, pEBVHis A, B y C, (Invitrogen, San Diego, CA), vectores MPSV, y otros numerosos vectores conocidos en la materia para expresar otras proteínas. Los vectores virales útiles incluyen los vectores basados en retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados, virus de Herpes, vectores basados en SV40, virus de papiloma, virus HBP Epstein Barr, vectores de virus de vacuna, y virus de Semliki Forest (SFV). Véanse, Brent y colaboradores (1995) *supra*; Smith, Annu. Rev. Microbiol. 49: 807; y Rosenfeld y colaboradores (1992) Cell 68:

143.

La elección del vector de expresión depende de las células huésped pretendidas en las que se vaya a expresar el vector. Típicamente, los vectores de expresión contienen un promotor y otras secuencias reguladoras (por ejemplo, potenciadoras) que se enlacen operativamente a los polinucleótidos que codifiquen una cadena o un fragmento de anticuerpo que se enlace al HER3. En algunas modalidades, se emplea un promotor inducible para prevenir la expresión de las secuencias insertadas, excepto bajo condiciones de inducción. Los promotores inducibles incluyen, por ejemplo, arabinosa, lacZ, el promotor de metalotioneína, o un promotor de choque por calor. Los cultivos de los organismos transformados se pueden expandir bajo condiciones no inductoras sin forzar a la población para codificar secuencias cuyos productos de expresión sean mejor tolerados por las células huésped. En adición a los promotores, también se pueden requerir o desear otros elementos reguladores para la expresión eficiente de una cadena o un fragmento del anticuerpo que se enlace al HER3. Estos elementos típicamente incluyen un codón de inicio de ATG y el sitio de enlace de ribosoma adyacente, u otras secuencias. En adición, se puede mejorar la eficiencia de la expresión mediante la inclusión de potenciadores apropiados para el sistema celular en uso (véanse, por ejemplo, Scharf y colaboradores (1994) Results Probl. Cell Differ. 20: 125; y Bittner y colaboradores (1987) Meth. Enzymol., 153: 516). Por ejemplo, se puede utilizar el potenciador de SV40 o el

potenciador de CMV para aumentar la expresión en células huésped de mamífero.

Los vectores de expresión también pueden proporcionar una posición de secuencia de señal de secreción para formar una proteína de fusión con los polipéptidos codificados por las secuencias del anticuerpo que se enlaza al HER3 insertadas. Más frecuentemente, las secuencias del anticuerpo que se enlaza al HER3 insertadas se enlazan a las secuencias de señales antes de incluirse en el vector. Los vectores para utilizarse con el fin de recibir las secuencias que codifiquen los dominios variables de cadena ligera y pesada del anticuerpo que se enlaza al HER3 algunas veces también codifican las regiones constantes o partes de las mismas. Estos vectores permiten la expresión de las regiones variables como proteínas de fusión, conduciendo las regiones constantes de esta manera a la producción de los anticuerpos intactos o fragmentos de los mismos. Típicamente, estas regiones constantes son humanas.

Las células huésped para alojar y expresar las cadenas de anticuerpos que se enlazan al HER3 pueden ser ya sea procarióticas o bien eucarióticas. *E. coli* es un huésped procariótico útil para la clonación y expresión de los polinucleótidos de la presente invención. Otros huéspedes microbianos adecuados para usarse incluyen bacilos, tales como *Bacillus subtilis*, y otras enterobacteriáceas, tales como *Salmonela*, *Serratia*, y diferentes especies de *Pseudomonas*. En estos huéspedes procarióticos,

también se pueden hacer vectores de expresión, los cuales típicamente contienen secuencias de control de expresión compatibles con la célula huésped (por ejemplo, un origen de replicación). En adición, estará presente cualquier número de una variedad de promotores bien conocidos, tales como el sistema promotor de lactosa, un sistema promotor de triptófano (trp), un sistema promotor de beta-lactamasa, o un sistema promotor a partir del fago lambda. Los promotores típicamente controlan la expresión, opcionalmente con una secuencia operadora, y tienen secuencias de sitio de enlace al ribosoma y similares, para iniciar y realizar la transcripción y la traducción. También se pueden emplear otros microbios, tales como levadura, para expresar los polipéptidos que se enlazan al HER3 de la invención. También se pueden utilizar células de insectos en combinación con los vectores de baculovirus.

En algunas modalidades preferidas, se utilizan células huésped de mamífero para expresar y producir los polipéptidos que se enlazan al HER3 de la presente invención. Por ejemplo, pueden ser cualquiera de una línea celular de hibridoma que exprese los genes de inmunoglobulina endógenos (por ejemplo, el clon de hibridoma de mieloma 1D6.C9, como se describe en los Ejemplos), o una línea celular de mamífero que aloje u vector de expresión exógeno (por ejemplo, las células de mieloma SP2/0 ejemplificadas más adelante). Éstas incluyen cualquier célula animal o humana mortal normal o normal o inmortal anormal. Por ejemplo, se han desarrollado un número de líneas de células huésped adecuadas capaces de secretar

las inmunoglobulinas intactas, incluyendo las líneas celulares CHO, diferentes líneas celulares Cos, células HeLa, líneas celulares de mieloma, células-B transformadas, e hibridomas. El uso del cultivo celular de tejido de mamífero para expresar polipéptidos se discute en términos generales, por ejemplo, en Winnacker, FROM GENES TO CLONES, VCH Publishers, N.Y., N.Y., 1987. Los vectores de expresión para las células huésped de mamífero pueden incluir secuencias de control de expresión, tales como un origen de replicación, un promotor, y un potenciador (véase, por ejemplo, Queen y colaboradores (1986) Immunol. Rev. 89: 49-68), y los sitios de información de procesamiento necesarios, tales como los sitios de enlace de ribosoma, sitios de empalme de ARN, sitios de poliadenilación, y secuencias terminadoras de transcripción. Estos vectores de expresión usualmente contienen promotores derivados a partir de genes de mamífero o a partir de virus de mamífero. Los promotores adecuados pueden ser constitutivos, específicos del tipo de célula, específicos de la etapa, y/o modulables o regulables. Los promotores útiles incluyen, pero no se limitan a, el promotor de metalotioneína, el promotor tardío mayor de adenovirus constitutivo, el promotor de MMTV inducible por dexametasona, el promotor de SV40, el promotor de MRP polIII, el promotor constitutivo de MPSV, el promotor de CMV inducible por tetraciclina (tal como el promotor de CMV humano inmediato-temprano), el promotor constitutivo de CMV, y las combinaciones de promotor-potenciador conocidas en la materia.

Los métodos para introducir vectores de expresión que contienen las secuencias de polinucleótidos de interés varían dependiendo del tipo de huésped celular. Por ejemplo, comúnmente se utiliza la transfección con cloruro de calcio para las células procarióticas, mientras que se puede utilizar el tratamiento con fosfato de calcio o la electroporación para otros huéspedes celulares. (Véase en general Sambrook y colaboradores, *supra*). Otros métodos incluyen, por ejemplo, electroporación, tratamiento con fosfato de calcio, transformación mediada por liposomas, inyección y microinyección, métodos balísticos, virosomas, inmunoliposomas, conjugados de policatión : ácido nucleico, ADN desnudo, viriones artificiales, fusión con la proteína estructural VP22 del virus de Herpes (Elliot y O'Hare, (1997) Cell 88: 223), absorción del ADN potenciada por el agente, y transducción *ex vivo*. Para la producción de alto rendimiento a largo plazo de las proteínas recombinantes, con frecuencia se deseará una expresión estable. Por ejemplo, se pueden preparar líneas celulares que expresen establemente las cadenas o los fragmentos de enlace de los anticuerpos que se enlazan al HER3, utilizando los vectores de expresión de la invención que contengan orígenes de replicación viral o elementos de expresión endógenos y un gen marcador seleccionable. En seguida de la introducción del vector, se puede permitir que las células crezcan durante 1 a 2 días en un medio enriquecido antes de cambiarse al medio selectivo. El propósito del marcador seleccionable es conferir resistencia a la selección, y su

presencia permite el crecimiento de las células que expresen con éxito las secuencias introducidas en el medio selectivo. Las células establemente transfectadas resistentes se pueden hacer proliferar utilizando las técnicas de cultivo de tejido apropiadas para el tipo de célula.

(ii) Generación de los anticuerpos monoclonales de la invención

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) se pueden producir mediante una variedad de técnicas, incluyendo la metodología convencional de anticuerpos monoclonales, por ejemplo, la técnica de hibridación de células somáticas convencional de Kohler y Milstein, (1975) Nature 256: 495. Se pueden emplear muchas técnicas para producir anticuerpos monoclonales, por ejemplo, transformación viral u oncogénica de linfocitos-B.

Un sistema animal para la preparación de hibridomas es el sistema de murino. La producción de hibridoma en el ratón es un procedimiento bien establecido. Los protocolos de inmunización y las técnicas para el aislamiento de los esplenocitos inmunizados para la fusión son conocidos en la materia. También se conocen los componentes de fusión (por ejemplo, las células de mieloma de murino) y los procedimientos de fusión.

Los anticuerpos quiméricos o humanizados de la presente invención se pueden preparar basándose en la secuencia de un anticuerpo monoclonal de murino preparado como se describe anteriormente. El ADN que codifica las inmunoglobulinas de cadena

pesada y ligera se puede obtener a partir del hibridoma de murino de interés, y se diseña para contener secuencias de inmunoglobulina que no sean de murino (por ejemplo, humanas), utilizando técnicas convencionales de biología molecular. Por ejemplo, para crear un anticuerpo quimérico, las regiones variables de murino se pueden enlazar a las regiones constantes humanas empleando los métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,816,567 a Cabilly y colaboradores). Para crear un anticuerpo humanizado, las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de murino se pueden insertar en una estructura humana empleando los métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5225539 a Winter, y las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5530101; 5585089; 5693762 y 6180370 a Queen y colaboradores

En cierta modalidad, los anticuerpos de la invención son anticuerpos monoclonales humanos. Estos anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra HER3 se pueden generar utilizando ratones transgénicos o transcromosómicos portadores de partes del sistema inmunológico humano en lugar del sistema de ratón.. Estos ratones transgénicos y transcromosómicos incluyen los ratones referidos en la presente como ratones HuMAb y ratones KM, respectivamente, y son colectivamente referidos en la presente como “ratones de Ig humana”.

El ratón HuMAb® (Medarex, Inc.) contiene *miniloci* del gen de

inmunoglobulina humana que codifican secuencias de inmunoglobulina humanas no reconfiguradas de cadena pesada (μ y γ) y ligera κ, junto con mutaciones dirigidas que inactivan los *loci* endógenos de cadena μ y κ (véase, por ejemplo, Lonberg y colaboradores (1994) Nature 368(6474): 856-859). De conformidad con lo anterior, los ratones exhiben una expresión reducida de IgM o κ de ratón, y en respuesta a la inmunización, los transgenes humanos de cadena pesada y ligera introducidos experimentan cambio de clase y mutación somática para generar anticuerpos monoclonales de IgGκ humanos de alta afinidad (Lonberg y colaboradores (1994) *supra*; revisado en Lonberg, (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49-101; Lonberg y Huszar, (1995) Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93, y Harding y Lonberg, (1995) Ann. N. Y. Acad. Sci. 764: 536-546). La preparación y uso de ratones HuMAb, y las modificaciones genómicas portadas por estos ratones, se describe además en Taylor y colaboradores (1992) Nucleic Acids Research 20: 6287-6295; Chen y colaboradores (1993) International Immunology 5: 647-656; Tuaillon y colaboradores (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 94: 3720-3724; Choi y colaboradores (1993) Nature Genetics 4: 117-123; Chen y colaboradores (1993) EMBO J. 12: 821-830; Tuaillon y colaboradores (1994) J. Immunol. 152: 2912-2920; Taylor y colaboradores (1994) International Immunology 579-591; y Fishwild y colaboradores (1996) Nature Biotechnology 14: 845-851, el contenido de todos los cuales se incorpora específicamente a la presente como referencia en su totalidad. Véanse además, las

Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,789,650; 5,877,397; 5,661,016; 5,814,318; 5,874,299; y 5,770,429; todas a Lonberg y Kay; la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,545,807 a Surani y colaboradores; las Publicaciones Internacionales del TCP Números WO 92103918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97113852, WO 98/24884 y WO 99/45962, todas a Lonberg y Kay; y la Publicación Internacional del TCP Número WO 01/14424 a Korman y colaboradores

En otra modalidad, los anticuerpos humanos de la invención se pueden reproducir utilizando un ratón portador de secuencias de inmunoglobulina humana sobre los transgenes y transcromosomas, tales como a ratón portador del transgén de cadena pesada humano y un transcromosoma de cadena ligera humano. Estos ratones, referidos en la presente como "ratones KM", se describen con detalle en la Publicación Internacional del TCP Número WO 02/43478 a Ishida y colaboradores

Todavía además, en la materia están disponibles sistemas de animales transgénicos alternativos que expresan genes de inmunoglobulina humana, y se pueden utilizar para reproducir los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la invención. Por ejemplo, se puede utilizar un sistema transgénico alternativo referido como el Xeno-ratón (Abgenix, Inc.). Estos ratones se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,939,598; 6,075,181; 6,114,598; 6, 150,584 y 6,162,963 a

Kucherlapati y colaboradores

Más aún, en la materia están disponibles los sistemas de animales transcromosómicos alternativos que expresan genes de inmunoglobulina humana, y se pueden utilizar para reproducir los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la invención. Por ejemplo, se pueden utilizar los ratones portadores de tanto un transcromosoma de cadena pesada humana como un transcromosoma de cadena ligera humana, referidos como "ratones TC"; estos ratones se describen en Tomizuka y colaboradores (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 97: 722-727. Adicionalmente, en la técnica se han descrito reses portadoras de transcromosomas de cadena pesada y ligera humanas (Kuroiwa y colaboradores (2002) Nature Biotechnology 20: 889-894), y se pueden utilizar para reproducir los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la invención.

Los anticuerpos monoclonales humanos de la invención también se pueden preparar empleando métodos de exhibición de fagos para rastrear bibliotecas de genes de inmunoglobulina humana. Estos métodos de exhibición de fagos para aislar anticuerpos humanos están establecidos en la materia o se describen en los Ejemplos más adelante. Véanse, por ejemplo: las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,223,409; 5,403,484; y 5,571,698 a Ladner y colaboradores; las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,427,908 y 5,580,717 a Dower y colaboradores; las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,969,108 y 6,172,197 a

McCafferty y colaboradores; y las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 y 6,593,081 a Griffiths y colaboradores

Los anticuerpos monoclonales humanos de la invención también se pueden preparar utilizando ratones SCID en los cuales se han reconstituido las células inmunitarias humanas, cuyas células inmunitarias humanas se han reconstituido de tal manera que se puede generar una respuesta de anticuerpo humano después de la inmunización. Estos ratones se describen, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,476,996 y 5,698,767 a Wilson y colaboradores

(iii) Diseño de Estructura o Fc

Los anticuerpos diseñados de la invención incluyen aquéllos en donde se han hecho modificaciones a los residuos de estructura dentro de la VH y/o de la VL, por ejemplo, para mejorar las propiedades del anticuerpo. Típicamente estas modificaciones de estructura se hacen para disminuir la inmunogenicidad del anticuerpo. Por ejemplo, un planteamiento es “retromutar” uno o más residuos de estructura hasta la secuencia de la línea germinal correspondiente. De una manera más específica, un anticuerpo que se ha sometido a una mutación somática puede contener residuos de estructura que difieran de la secuencia de la línea germinal a partir de la cual se derive el anticuerpo. Estos residuos se pueden identificar comparando las secuencias de estructura del anticuerpo con las secuencias de la línea germinal a partir de las cuales se

derive el anticuerpo. Con el fin de regresar a las secuencias de la región de estructura hasta su configuración de la línea germinal, las mutaciones somáticas se pueden “retromutar” hasta la secuencia de la línea germinal, por ejemplo, mediante mutagénesis dirigida al sitio. Se pretende que estos anticuerpos “retromutados” también sean abarcados por la invención.

Otro tipo de modificación de estructura involucra mutar uno o más residuos dentro de la región de estructura, o incluso dentro de una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR), para remover los epítopos de células-T con el fin de reducir de esta manera la inmunogenicidad potencial del anticuerpo. Este planteamiento también es referido como “desinmunización” y se describe con mayor detalle en la Publicación de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 20030153043 por Carr y colaboradores

En adición o de una manera alternativa a las modificaciones hechas dentro de las regiones de estructura (FR) o de las regiones determinantes de complementariedad (CDR), los anticuerpos de la invención se pueden diseñar para incluir modificaciones dentro de la región Fc, típicamente para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo, tales como vida media en suero, fijación del complemento, enlace al receptor de Fc, y/o citotoxicidad celular dependiente del antígeno. Adicionalmente, un anticuerpo de la invención se puede modificar químicamente (por ejemplo, se pueden unir una o más fracciones químicas al anticuerpo), o se puede

modificar para alterar su glicosilación, nuevamente para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo. Cada una de estas modalidades se describe con mayor detalle más adelante. La numeración de los residuos en la región Fc es aquélla del índice de la Unión Europea de Kabat.

En una modalidad, la región de articulación de CH1 se modifica de tal manera que se altere el número de residuos de cisteína en la región de articulación, por ejemplo, que aumente o disminuya. Este planteamiento se describe además en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,677,425 por Bodmer y colaboradores; el número de residuos de cisteína en la región de articulación de CH1 se altera, por ejemplo, para facilitar el ensamble de las cadenas ligera y pesada o para aumentar o disminuir la estabilidad del anticuerpo.

En otra modalidad, la región de articulación Fc de un anticuerpo se muta para disminuir la vida media biológica del anticuerpo. De una manera más específica, se introducen una o más mutaciones de aminoácidos en la región de interfase del dominio CH2-CH3 del fragmento de Fc-articulación, de tal manera que el anticuerpo tenga un enlace deteriorado a la proteína A de Estafilococcilo (SpA) en relación con el enlace de SpA del dominio nativo de Fc-articulación. Este planteamiento se describe con mayor detalle en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,165,745 por Ward y colaboradores

En todavía otras modalidades, la región Fc se altera, mediante

el reemplazo de cuando menos un residuo de aminoácido con un residuo de aminoácido diferente para alterar las funciones efectoras del anticuerpo. Por ejemplo, uno o más aminoácidos pueden ser reemplazados con un residuo de aminoácido diferente, de tal manera que el anticuerpo tenga una afinidad alterada por un ligando efector, pero que conserve la capacidad de enlace al antígeno del anticuerpo progenitor. El ligando efector con el que se altera la afinidad puede ser, por ejemplo, un receptor de Fc o el componente de complemento C1. Este planteamiento se describe con mayor detalle en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,624,821 y 5,648,260, ambas por Winter y colaboradores

En otra modalidad, uno o más aminoácidos seleccionados a partir de los residuos de aminoácidos, pueden ser reemplazados con un residuo de aminoácido diferente, de tal manera que el anticuerpo tenga un enlace alterado de C1q y/o una citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) reducida o abolida. Este planteamiento se describe con mayor detalle en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,194,551 por Idusogie y colaboradores

En otra modalidad, uno o más residuos de aminoácidos son alterados para alterar de esta manera la capacidad del anticuerpo para fijar el complemento. Este planteamiento se describe además en la Publicación Internacional del TCP Número WO 94/29351 por Bodmer y colaboradores

En todavía otra modalidad, la región Fc se modifica para aumentar la capacidad del anticuerpo para mediar la citotoxicidad

celular dependiente del anticuerpo (ADCC) y/o para aumentar la afinidad del anticuerpo por un receptor de Fcγ, mediante la modificación de uno o más aminoácidos. Este planteamiento se describe además en la Publicación Internacional del TCP Número WO 00/42072 por Presta. Más aún, se han mapeado los sitios de enlace sobre la IgG1 humana para FcγRI, FcγRII, FcγRIII y FcRn, y se han descrito las variantes con un mejor enlace (véase Shields y colaboradores (2001) J. Biol. Chen. 276: 6591-6604).

En todavía otra modalidad, se modifica la glicosilación de un anticuerpo. Por ejemplo, se puede elaborar un anticuerpo aglicosilado (es decir, el anticuerpo carece de glicosilación). La glicosilación se puede alterar, por ejemplo, para aumentar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Estas modificaciones de carbohidratos se pueden llevar a cabo, por ejemplo, mediante la alteración de uno o más sitios de glicosilación dentro de la secuencia del anticuerpo. Por ejemplo, se pueden hacer una o más sustituciones de aminoácidos que den como resultado la eliminación de uno o más sitios de glicosilación de estructura de la región variable para eliminar de esta manera la glicosilación en ese sitio. Esta aglicosilación puede aumentar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Este planteamiento se describe con mayor detalle en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,714,350 y 6,350,861 por Co y colaboradores

Adicionalmente o de una manera alternativa, se puede hacer un anticuerpo que tenga un tipo de glicosilación alterada, tal como un

anticuerpo hipofucosilado que tenga cantidades reducidas de residuos de fucosilo, o un anticuerpo que tenga un aumento de las estructuras de bisección GlcNac. Se ha demostrado que estos patrones de glicosilación alterados aumentan la capacidad de citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) de los anticuerpos. Estas modificaciones de carbohidratos se pueden llevar a cabo, por ejemplo, mediante la expresión del anticuerpo en una célula huésped con una maquinaria de glicosilación alterada. Las células con una maquinaria de glicosilación alterada se han descrito en este campo, y se pueden utilizar como células huésped en donde se expresen los anticuerpos recombinantes de la invención, para producir de esta manera un anticuerpo con glicosilación alterada. Por ejemplo, la Patente Europea Número EP 1,176,195 por Hang y colaboradores, describe una línea celular con un gen FUT8 funcionalmente alterado, que codifica una fucosil-transferasa, de tal manera que los anticuerpos expresados en esta línea celular exhiben hipofucosilación. La Publicación Internacional del TCP Número WO 03/035835 por Presta describen una línea celular CHO variante, las células Lecl3, con una capacidad reducida para unir la fucosa a los carbohidratos enlazados con Asn(297), dando también como resultado la hipofucosilación de los anticuerpos expresados en esa célula huésped (véase también Shields y colaboradores (2002) J. Biol. Chem. 277: 26733-26740). La Publicación Internacional del TCP Número WO 99/54342 por Umana y colaboradores, describe líneas celulares diseñadas para expresar las glicosil-transferasas

modificadoras de glicoproteína (por ejemplo, beta(1,4)-N acetil-glucosaminil-transferasa III (GnTIII)), de tal manera que los anticuerpos expresados en las líneas celulares diseñadas exhiban un aumento de las estructuras de bisección GlcNac, lo cual da como resultado un aumento en la actividad de citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) de los anticuerpos (véase también Umana y colaboradores (1999) Nat. Biotech. 17: 176-180).

En otra modalidad, el anticuerpo se modifica para aumentar su vida media biológica. Son posibles diferentes planteamientos. Por ejemplo, se pueden introducir una o más de las siguientes mutaciones: T252L, T254S, T256F, como se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,277,375 a Ward. De una manera alternativa, para aumentar la vida media biológica, el anticuerpo se puede alterar dentro de la región CH1 o CL para contener un epítopo de enlace al receptor de salvamento tomado a partir de dos ciclos de un dominio CH2 de una región Fc de una IgG, como se describe en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,869,046 y 6,121,022 por Presta y colaboradores

(iv) Métodos para diseñar anticuerpos alterados

Como se discute anteriormente, los anticuerpos que se enlazan al HER3 que tienen las secuencias VH y VL o las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud completa mostradas en la presente, se pueden utilizar para crear nuevos anticuerpos que se enlazan al HER3 mediante la modificación de las secuencias de

cadena pesada y/o de cadena ligera de longitud completa, de las secuencias VH y/o VL, o de las regiones constantes unidas a las mismas. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se utilizan las características estructurales de un anticuerpo que se enlaza al HER3 de la invención para crear anticuerpos que se enlazan al HER3 estructuralmente relacionados que conserven cuando menos una propiedad funcional de los anticuerpos de la invención, tal como el enlace al HER3 humano, y también la inhibición de una o más propiedades funcionales del HER3. Por ejemplo, una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de los anticuerpos de la presente invención, o mutaciones de los mismos, se pueden combinar de una manera recombinante con las regiones de estructura conocidas y/o con otras regiones determinantes de complementariedad (CDRs), para crear anticuerpos que se enlazan al HER3 recombinantemente diseñados adicionales de la invención, como se discute anteriormente. Otros tipos de modificaciones incluyen aquéllas descritas en la sección anterior. El material de partida para el método de diseño es una o más de las secuencias VH y/o VL proporcionadas en la presente, o una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de las mismas. Para crear el anticuerpo diseñado, no es necesario preparar realmente (es decir, expresar como una proteína) un anticuerpo que tenga una o más de las secuencias VH y/o VL proporcionadas en la presente, o una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) de las mismas. En su lugar, la información

contenida en las secuencias se utiliza como el material de partida para crear secuencias de una “segunda generación” derivadas a partir de las secuencias originales, y entonces se preparan las secuencias de la “segunda generación”, y se expresan como una proteína.

De conformidad con lo anterior, en otra modalidad, la invención proporciona un método para la preparación de un anticuerpo que se enlaza al HER3, el cual consiste en: una secuencia de anticuerpo de región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de CDR1 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368; una secuencia de CDR2 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369; y/o una secuencia de CDR3 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 75, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370; y una secuencia de anticuerpo de región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de CDR1 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113,

119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371; una secuencia de CDR2 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372; y/o una secuencia de CDR3 seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373; alterar cuando menos un residuo de aminoácido dentro de la secuencia de anticuerpo de región variable de cadena pesada y/o la secuencia de anticuerpo de región variable de cadena ligera para crear cuando menos una secuencia de anticuerpo alterada; y expresar la secuencia de anticuerpo alterada como una proteína. La secuencia de anticuerpo alterada también se puede preparar mediante el rastreo de bibliotecas de anticuerpos que tengan secuencias de CDR3 fijas o determinantes de enlace esencial mínimo, como se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US20050255552, y diversidad en las secuencias de CDR1 y CDR2. El rastreo se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier tecnología de rastreo apropiada para el rastreo de anticuerpos a partir de bibliotecas de anticuerpos, tal como la tecnología de exhibición de fagos.

Se pueden emplear las técnicas convencionales de biología molecular para preparar y expresar la secuencia de anticuerpo alterada. El anticuerpo codificado por las secuencias de anticuerpo alteradas es uno que conserva una, algunas, o todas las propiedades funcionales de los anticuerpos que se enlazan a HER3 descritos en la presente, cuyas propiedades funcionales incluyen, pero no se limitan a, enlazarse específicamente al HER3 humano y/o de cinomolgo; el anticuerpo se enlaza al HER3 y neutraliza la actividad biológica del HER3 mediante la inhibición de la actividad de señalización de HER en un ensayo de fosfo-HER.

Las propiedades funcionales de los anticuerpos alterados se pueden evaluar utilizando los ensayos convencionales disponibles en la materia y/o descritos en la presente, tales como aquéllos estipulados en los Ejemplos (por ejemplo, ELISAs).

En ciertas modalidades de los métodos de diseño de los anticuerpos de la invención, se pueden introducir mutaciones de una manera aleatoria o selectiva, junto con toda o parte de una secuencia de codificación de un anticuerpo que se enlaza al HER3, y se pueden rastrear los anticuerpos que se enlazan a HER3 modificados resultantes para determinar su actividad de enlace y/u otras propiedades funcionales, como se describe en la presente. Los métodos de mutación se han descrito en este campo. Por ejemplo, la Publicación Internacional del TCP Número WO 02/092780 por Short describe métodos para crear y rastrear las mutaciones de anticuerpos utilizando mutagénesis de saturación, ensamble de

ligamiento sintético, o una combinación de los mismos. De una manera alternativa, la Publicación Internacional del TCP Número WO 03/074679 por Lazar y colaboradores, describe métodos para utilizar métodos de rastreo por computadora para optimizar las propiedades físico-químicas de los anticuerpos.

Caracterización de los Anticuerpos de la Invención

Los anticuerpos de la invención se pueden caracterizar mediante diferentes ensayos funcionales. Por ejemplo, se pueden caracterizar por su capacidad para neutralizar la actividad biológica mediante la inhibición de la señalización de HER en un ensayo de fosfo-HER, como se describe en la presente, por su afinidad con una proteína de HER3 (por ejemplo, HER3 humano y/o de cinomolgo), por el enlace al epítopo, por su resistencia a la proteólisis, y por su capacidad para bloquear la señalización corriente abajo de HER3. Se pueden emplear diferentes métodos para medir la señalización mediada por HER3. Por ejemplo, la senda de señalización de HER3 se puede monitorear mediante: (i) la medición de fosfo-HER3; (ii) la medición de la fosforilación de HER3 o de otras proteínas de señalización corriente abajo (por ejemplo, Akt); (iii) ensayos de bloqueo de ligando, como se describen en la presente; (iv) formación de heterodímero; (v) firma de expresión genética dependiente de HER3; (vi) internalización del receptor; y (vii) fenotipos celulares impulsados por HER3 (por ejemplo, proliferación).

La capacidad de un anticuerpo para enlazarse al HER3 se puede detectar marcando el anticuerpo de interés directamente, o el

anticuerpo se puede desmarcar y se detecta el enlace indirectamente utilizando diferentes formatos de ensayo de emparedado conocidos en la materia.

En algunas modalidades, los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la invención bloquean o compiten con el enlace de un anticuerpo que se enlace al HER3 de referencia, con un polipéptido o una proteína de HER3. Éstos pueden ser los anticuerpos que se enlazan al HER3 completamente humanos descritos anteriormente. También pueden ser otros anticuerpos que se enlacen al HER3 de ratón, quiméricos, o humanizados, que se enlacen al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia. La capacidad para bloquear o competir con el enlace del anticuerpo de referencia indica que un anticuerpo que se enlaza al HER3 bajo prueba se enlaza al mismo epítopo o a un epítopo similar a aquél definido por el anticuerpo de referencia, o a un epítopo que está suficientemente próximo al epítopo enlazado por el anticuerpo que se enlaza al HER3 de referencia. Estos anticuerpos tienen probabilidades especiales de compartir las propiedades convenientes identificadas para el anticuerpo de referencia. La capacidad para bloquear o competir con el anticuerpo de referencia se puede determinar, por ejemplo, mediante un ensayo de enlace de competición. Con un ensayo de enlace de competición, el anticuerpo bajo prueba se examina para determinar su capacidad para inhibir el enlace específico del anticuerpo de referencia a un antígeno común, tal como un polipéptido o una proteína de HER3. Un anticuerpo de prueba

compite con el anticuerpo de referencia por el enlace específico al antígeno si un exceso del anticuerpo de prueba inhibe sustancialmente el enlace del anticuerpo de referencia. Inhibición sustancial significa que el anticuerpo de prueba reduce el enlace específico del anticuerpo de referencia usualmente por cuando menos el 10 por ciento, el 25 por ciento, el 50 por ciento, el 75 por ciento, o el 90 por ciento.

Hay un número de ensayos de enlace de competición conocidos que se pueden utilizar para evaluar la competición de un anticuerpo que se enlace al HER3, con el anticuerpo que se enlace al HER3 de referencia, para enlazarse a una proteína de HER3. Éstos incluyen, por ejemplo, radioinmunoensayo (RIA) directo o indirecto en fase sólida, inmunoensayo enzimático (EIA) directo o indirecto en fase sólida, ensayo de competición de emparedado (véase Stahli y colaboradores (1983) Methods in Enzymology 9: 242-253); inmunoensayo enzimático (EIA) directo de biotina-avidina en fase sólida (véase Kirkland y colaboradores (1986) J. Immunol. 137: 3614-3619); ensayo de marcado directo en fase sólida, ensayo de emparedado de marcado directo en fase sólida (véase Harlow y Lane, *supra*); radioinmunoensayo (RIA) de marcado directo en fase sólida utilizando la marca de I-125 (véase Morel y colaboradores (1988) Molec. Immunol. 25: 7-15); inmunoensayo enzimático (EIA) directo de biotina-avidina en fase sólida (Cheung y colaboradores (1990) Virology 176: 546-552); y radioinmunoensayo (RIA) de marcado directo (Moldenhauer y colaboradores (1990) Scand. J.

Immunol. 32: 77-82). Típicamente, este ensayo involucra el uso del antígeno purificado enlazado a una superficie sólida o a células portadoras de cualquiera de los mismos, un anticuerpo que se enlaza al HER3 de prueba no marcado, y un anticuerpo de referencia marcado. La inhibición competitiva se mide mediante la determinación de la cantidad de marca enlazada a la superficie sólida o a las células en la presencia del anticuerpo de prueba. Usualmente, el anticuerpo de prueba está presente en exceso. Los anticuerpos identificados mediante el ensayo de competición (anticuerpos competidores), incluyen los anticuerpos que se enlazan al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia, y los anticuerpos que se enlazan a un epítopo adyacente suficientemente próximo al epítopo enlazado por el anticuerpo de referencia para que se presente el impedimento estérico.

Con el fin de determinar si los anticuerpos monoclonales que se enlazan al HER3 seleccionados se enlazan a epítopos únicos, cada anticuerpo se puede biotinilar utilizando los reactivos comercialmente disponibles (por ejemplo, los reactivos de Pierce, Rockford, IL). Los estudios de competición utilizando anticuerpos monoclonales no marcados y anticuerpos monoclonales biotinilados, se pueden llevar a cabo utilizando placas de ELISA recubiertas con el polipéptido de HER3. El enlace de los anticuerpos monoclonales (mAb) biotinilados se puede detectar con una sonda de estreptavidina-fosfatasa alcalina. Para determinar el isotipo de un anticuerpo que se enlaza al HER3 purificado, se pueden llevar a

cabo ELISAs de isotipos. Por ejemplo, los pozos de las placas de microtitulación se pueden recubrir con 1 microgramo/ mililitro de IgG anti-humano durante la noche a 4°C. Después del bloqueo con albúmina de suero bovino (BSA) al 1 por ciento, las placas se hacen reaccionar con 1 microgramo/mililitro o menos del anticuerpo monoclonal que se enlaza al HER3 o de los controles de isotipos purificados, a temperatura ambiente, durante una a dos horas. Los pozos se pueden hacer reaccionar entonces con ya sea la IgG1 humana o bien con las sondas conjugadas con fosfatasa alcalina específicas de la IgM humana. Entonces se revelan las placas y se analizan de tal manera que se pueda determinar el isotipo del anticuerpo purificado.

Con el fin de demostrar el enlace de los anticuerpos monoclonales que se enlazan al HER3, a las células vivas que expresan un polipéptido de HER3, se puede utilizar citometría de flujo. Dicho de una manera breve, las líneas celulares que expresen la HER3 (cultivadas bajo condiciones de crecimiento convencionales) se pueden mezclar con diferentes concentraciones de un anticuerpo que se enlaza al HER3 en suero regulado con fosfato (PBS) que contenga albúmina de suero bovino (BSA) al 0.1 por ciento y suero fetal de becerro al 10 por ciento, y se incuban a 4°C durante 1 hora. Después de lavarse, las células se hacen reaccionar con el anticuerpo de IgG anti-humano marcado con fluoresceína bajo las mismas condiciones que el teñido del anticuerpo primario. Las muestras se pueden analizar mediante el instrumento FACScan

utilizando las propiedades de dispersión de luz y lateral para dar compuerta a las células individuales. Se puede emplear un ensayo alternativo utilizando microscopía de fluorescencia (en adición a, o en lugar de) el ensayo de citometría de flujo. Las células se pueden teñir exactamente como se describe anteriormente, y se pueden examinar mediante microscopía de fluorescencia. Este método permite hacer la visualización de las células individuales, pero puede una sensibilidad reducida, dependiendo de la densidad del antígeno.

Los anticuerpos que se enlazan al HER3 de la invención se pueden probar adicionalmente para determinar su reactividad con un polipéptido de HER3 o un fragmento antigénico, mediante Western blot. Dicho de una manera breve, se pueden preparar polipéptidos o proteínas de fusión de HER3 purificados, o extractos celulares a partir de las células que expresen el HER3, y se someten a electroforesis en gel de dodecil-sulfato de sodio / poliacrilamida. Después de la electroforesis, los antígenos separados se transfieren a membranas de nitrocelulosa, se bloquean con suero fetal de becerro al 10 por ciento, y se sondean con los anticuerpos monoclonales que se vayan a probar. El enlace de la IgG humana se puede detectar utilizando IgG anti-humano / fosfatasa alcalina, y se revela con tabletas de sustrato de BCIP/NBT (Sigma Chem. Co., St. Louis, MO).

Se pueden utilizar un número de lecturas para evaluar la eficacia y la especificidad de los anticuerpos de HER3 en ensayos basados en células de la formación de heterodímeros inducida por el

ligando. La actividad se puede evaluar mediante uno o más de los siguientes:

(i) Inhibición de heterodimerización de HER2 inducida por el ligando, con otros miembros de la familia EGF en una línea celular objetivo, por ejemplo, células de cáncer de mama MCF-7. La inmunoprecipitación de los complejos de HER2 a partir de los lisados celulares se puede llevar a cabo con un anticuerpo específico del receptor, y se puede analizar la ausencia/presencia de otros receptores de EGF y sus ligandos biológicamente relevantes dentro del complejo, en seguida de la electroforesis/transferencia Western, mediante el sondeo con anticuerpos para otros receptores de EGF.

(ii) Inhibición de la activación de las sendas de señalización mediante los heterodímeros activados por el ligando. La asociación con HER3 parece ser una clave para otros miembros de la familia de receptores de EGF, para provocar la máxima respuesta celular en seguida del enlace del ligando. En el caso del HER3 defectuoso en cinasa, el HER2 proporciona un dominio de cinasa de tirosina funcional para hacer posible que se presente la señalización en seguida del enlace de los ligandos del factor de crecimiento. Por consiguiente, las células que co-expresen HER2 y HER3 se pueden tratar con el ligando, por ejemplo, herregulina, en ausencia y en la presencia del inhibidor, y se monitorea el efecto sobre la fosforilación de tirosina de HER3 mediante un número de formas, incluyendo inmunoprecipitación de HER3 a partir de los lisados celulares tratados y el subsiguiente Western blot utilizando

anticuerpos anti-fosfotirosina (véase Agus *op. cit.* para los detalles). De una manera alternativa, se puede desarrollar un ensayo de alta producción mediante el atrape de HER3 a partir de los lisados solubilizados sobre los pozos de una placa de 96 pozos recubierta con un anticuerpo anti-receptor HER3, y se mide el nivel de fosforilación de tirosina utilizando, por ejemplo, anticuerpos anti-fosfotirosina marcados con europio, como son incorporados por Waddleton y colaboradores (2002) Anal. Biochem. 309: 150-157.

En una extensión más amplia de este planteamiento, se pueden analizar directamente las moléculas efectoras que se sepa que son activadas corriente abajo de los heterodímeros del receptor activados, tales como las cinasas de proteína activadas por mitógeno (MAPK) y Akt, mediante inmunoprecipitación a partir de los lisados tratados, y haciendo la transferencia con los anticuerpos que detecten las formas activadas de estas proteínas, o mediante el análisis de la capacidad de estas proteínas para modificar/activar los sustratos específicos.

(iii) Inhibición de la proliferación celular inducida por el ligando. Se sabe que una variedad de líneas celulares co-expresan combinaciones de receptores ErbB, por ejemplo, muchas líneas celulares de cáncer de mama y de próstata. Los ensayos se pueden llevar a cabo en formatos de 24/48/96 pozos, con la lectura basada alrededor de la síntesis del ADN (incorporación de timidina tritiada), incremento en el número de células (teñido de violeta cristal), etc.

Se pueden utilizar un número de lecturas para evaluar la

eficacia y la especificidad de los anticuerpos de HER3 en ensayos basados en células de la formación de homo- y hetero-dímero independiente del ligando. Por ejemplo, la sobre-expresión de HER2 desencadena la activación del dominio de cinasa independiente del ligando como un resultado de la formación espontánea del dímero. El HER2 sobre-expresado genera ya sea homo- o hetero-dímeros con otras moléculas de HER, tales como HER1, HER3 y HER4.

La capacidad de los anticuerpos o de los fragmentos de los mismos para bloquear el crecimiento *in vivo* de los xenoinjertos de tumores de líneas celulares tumorales humanas, de las que se sabe que su fenotipo tumorigénico es cuando menos parcialmente dependiente de la activación de la señalización del heterodímero de HER3 mediante el ligando, por ejemplo, las células de cáncer pancreático BxPC3, etc. Ésta se puede evaluar en ratones inmunocomprometidos, ya sea solo o bien en combinación con un agente citotóxico apropiado para la línea celular en cuestión. Los ejemplos de los ensayos funcionales también se describen en la sección de Ejemplos más adelante.

Uso Profiláctico y Terapéutico

La presente invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno asociado con la senda de señalización de HER3 mediante la administración a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los anticuerpos de la invención. En una modalidad específica, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o la prevención de

cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal y melanoma), mediante la administración a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los anticuerpos de la invención. En algunas modalidades, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento o la prevención de cánceres asociados con una senda de señalización de HER3 mediante la administración a un sujeto que lo necesite, de una cantidad efectiva de los anticuerpos de la invención.

En una modalidad específica, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de cánceres asociados con una senda de señalización de HER3 que incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno,

neurofibromatosis, cáncer renal, y melanoma.

Los anticuerpos de HER3 también se pueden utilizar para tratar o prevenir otros trastornos asociados con una señalización aberrante o defectuosa de HER, incluyendo, pero no limitándose a, enfermedades respiratorias, osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de riñón poliquístico, diabetes, esquizofrenia, enfermedad vascular, enfermedad cardíaca, enfermedades proliferativas no oncogénicas, fibrosis, y enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer.

Los agentes adecuados para el tratamiento de combinación con anticuerpos que se enlazan al HER3 incluyen los agentes estándares de cuidado conocidos en la materia que son capaces de modular la senda de señalización de ErbB. Los ejemplos adecuados de los agentes estándares de cuidado para HER2 incluyen, pero no se limitan a, Herceptina y Tykerb. Los ejemplos adecuados de los agentes estándares de cuidado para EGFR incluyen, pero no se limitan a, Iressa, Tarceva, Erbitux y Vectibix. Otros agentes que pueden ser adecuados para el tratamiento de combinación con anticuerpos que se enlazan al HER3 incluyen, pero no se limitan a, aquéllos que modulan las cinasas de tirosina receptoras, receptores acoplados con proteína-G, la senda de transducción de señales de crecimiento/sobrevivencia, receptores de hormona nuclear, sendas apoptóticas, ciclo celular, y angiogénesis.

Usos de Diagnóstico

En un aspecto, la invención abarca los ensayos de diagnóstico

para determinar la expresión de la proteína y/o del ácido nucleico de HER3, así como la función de la proteína de HER3, en el contexto de una muestra biológica (por ejemplo, sangre, suero, células, tejido), o a partir de un individuo que padezca cáncer, o es en riesgo de desarrollar cáncer.

Los ensayos de diagnóstico, tales como los ensayos competitivos, se apoyan en la capacidad de un análogo marcado (el "rastreador") para competir con el analito de la muestra de prueba por al número limitado de sitios de enlace en un componente de enlace común. El componente de enlace en términos generales se insolubiliza antes o después de la competición, y entonces el rastreador y el analito enlazados al componente de enlace se separan del rastreador y el analito no enlazados. Esta separación se lleva a cabo mediante decantación (en donde el componente de enlace fue previamente insolubilizado) o mediante centrifugación (en donde el componente de enlace se precipitó después de la reacción competitiva). La cantidad de analito de la muestra de prueba es inversamente proporcional a la cantidad de rastreador enlazado, como se mide por la cantidad de sustancia marcadora. Se preparan las curvas de respuesta a la dosis con cantidades conocidas del analito, y se comparan con los resultados de prueba, con el objeto de determinar cuantitativamente la cantidad de analito presente en la muestra de prueba. Estos ensayos se denominan como sistemas ELISA cuando se utilizan enzimas como los marcadores detectables. En un ensayo de esta forma, el enlace competitivo entre los

anticuerpos y los anticuerpos que se enlazan al HER3, da como resultado la proteína de HER3 enlazada, de preferencia los epítopos de HER3 de la invención, que es una medida de los anticuerpos en la muestra de suero, más particularmente, de la neutralización de los anticuerpos en la muestra de suero.

Una ventaja significativa del ensayo es que se hace la medición de la neutralización de los anticuerpos directamente (es decir, aquéllos que interfieren con el enlace de la proteína de HER3, de una manera específica, los epítopos). Este ensayo, en particular en la forma de una prueba ELISA, tiene aplicaciones considerables en el medio ambiente clínico y en el rastreo de sangre de rutina.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para determinar la expresión del ácido nucleico de HER3 o la actividad de la proteína de HER3 en un individuo, para seleccionar de esta manera los agentes terapéuticos o profilácticos apropiados para ese individuo (referidos en la presente como "farmacogenómicos"). Los farmacogenómicos permiten hacer la selección de agentes (por ejemplo, los fármacos) para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un individuo basándose en el genotipo del individuo (por ejemplo, el genotipo del individuo examinado para determinar la capacidad del individuo para responder a un agente particular).

Todavía otro aspecto de la invención pertenece al monitoreo de la influencia de los agentes (por ejemplo, los fármacos) sobre la expresión o actividad de la proteína de HER3 en los estudios clínicos.

Composiciones Farmacéuticas

Para preparar las composiciones farmacéuticas o estériles que incluyen los anticuerpos que se enlazan al HER3 (intactos o fragmentos de enlace), los anticuerpos que se enlazan al HER3 (intactos o fragmentos de enlace) se mezclan con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones adicionalmente pueden contener uno o más agentes terapéuticos diferentes que sean adecuados para el tratamiento o la prevención de cáncer (cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal, y melanoma).

Las formulaciones de agentes terapéuticos y de diagnóstico se pueden preparar mediante la mezcla con vehículos, excipientes, o estabilizantes fisiológicamente aceptables en la forma, por ejemplo, de polvos liofilizados, pastas acuosas, soluciones acuosas, lociones, o suspensiones (véase, por ejemplo, Hardman y colaboradores (2001) Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, Nueva York, N.Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, y Wilkins, Nueva York, N.Y.; Avis y colaboradores

(Editores) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman y colaboradores (Editores) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman y colaboradores (Editores) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner y Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y.).

La selección de un régimen de administración para un producto terapéutico depende de varios factores, incluyendo el índice de rotación del suero o del tejido de la entidad, el nivel de los síntomas, la inmunogenicidad de la entidad, y la accesibilidad de las células objetivo en la matriz biológica. En ciertas modalidades, un régimen de administración maximiza la cantidad de producto terapéutico suministrado al paciente de una manera consistente con un nivel aceptable de efectos secundarios. De conformidad con lo anterior, la cantidad de producto biológico suministrado depende en parte de la entidad particular y de la gravedad de la condición que se esté tratando. Está disponible la guía para seleccionar las dosis apropiadas de anticuerpos, citoquinas, y moléculas pequeñas (véase, por ejemplo, Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, Reino Unido; Kresina (Editor) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y.; Bach (Editor) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y.; Baert y colaboradores (2003) New Engl. J. Med. 348:

601-608; Milgrom y colaboradores (1999) New Engl. J. Med. 341: 1966-1973; Slamon y colaboradores (2001) New Engl. J. Med. 344: 783-792; Beniaminovitz y colaboradores (2000) New Engl. J. Med. 342: 613-619; Ghosh y colaboradores (2003) New Engl. J. Med. 348: 24-32; Lipsky y colaboradores (2000) New Engl. J. Med. 343: 1594-1602).

La determinación de la dosis apropiada es hecha por el clínico, por ejemplo, utilizando parámetros o factores que se sepa o se sospeche en la materia que afectan al tratamiento o que se prediga que afectan al tratamiento. En términos generales, la dosis empieza con una cantidad un poco menor que la dosis óptima, y se incrementa mediante incrementos pequeños posteriormente hasta que se logre el efecto deseado u óptimo en relación con cualesquiera efectos secundarios negativos. Las medidas de diagnóstico importantes incluyen aquéllas de los síntomas, por ejemplo, de la inflamación o del nivel de citoquinas inflamatorias producidas.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar como para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición, y modo de administración particular, sin que sea tóxica para el paciente. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores farmacocinéticos, incluyendo la actividad de las composiciones particulares de la presente invención empleadas, o del éster, la sal o amida de las mismas, la

vía de administración, el tiempo de administración, el índice de excreción del compuesto particular que se emplee, la duración del tratamiento, otros fármacos, los compuestos y/o materiales utilizados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general, y la historia médica previa del paciente que sea tratado, y de factores similares conocidos en la técnica médica.

Las composiciones que comprenden los anticuerpos o los fragmentos de los mismos de la invención, se pueden proporcionar mediante infusión continua, o mediante dosis a intervalos, por ejemplo, de un día, una semana, o de 1 a 7 veces por semana. La dosis se puede proporcionar intravenosamente, subcutáneamente, tópicamente, oralmente, nasalmente, rectalmente, intra-muscularmente, intracerebralmente, o mediante inhalación. Un protocolo de dosificación específico es uno que involucra la dosis máxima o una frecuencia de dosificación que evite los efectos secundarios indeseables significativos. Una dosis semanal total puede ser de cuando menos 0.05 microgramos/ kilogramo de peso corporal, de cuando menos 0.2 microgramos/ kilogramo, de cuando menos 0.5 microgramos/kilogramo, de cuando menos 1 microgramo/kilogramo, de cuando menos 10 microgramos/ kilogramo, de cuando menos 100 microgramos/kilogramo, de cuando menos 0.2 miligramos/kilogramo, de cuando menos 1.0 miligramo/ kilogramo, de cuando menos 2.0 miligramos/kilogramo, de cuando menos 10 miligramos/kilogramo, de cuando menos 25 miligramos/ kilogramo, o

de cuando menos 50 miligramos/kilogramo (véase, por ejemplo, Yang y colaboradores (2003) New Engl. J. Med. 349: 427-434; Herold y colaboradores (2002) New Engl. J. Med. 346: 1692-1698; Liu y colaboradores (1999) J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67: 451-456; Portielji y colaboradores (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52: 133-144). La dosis deseada de los anticuerpos o fragmentos de los mismos, es aproximadamente la misma que para un anticuerpo o polipéptido, sobre una base de moles/kilogramo de peso corporal. La concentración en plasma deseada de los anticuerpos o fragmentos de los mismos, es aproximadamente la misma que para un anticuerpo, sobre una base de moles/kilogramo de peso corporal. La dosis puede ser de cuando menos 15 microgramos, de cuando menos 20 microgramos, de cuando menos 25 microgramos, de cuando menos 30 microgramos, de cuando menos 35 microgramos, de cuando menos 40 microgramos, de cuando menos 45 microgramos, de cuando menos 50 microgramos, de cuando menos 55 microgramos, de cuando menos 60 microgramos, de cuando menos 65 microgramos, de cuando menos 70 microgramos, de cuando menos 75 microgramos, de cuando menos 80 microgramos, de cuando menos 85 microgramos, de cuando menos 90 microgramos, de cuando menos 95 microgramos, o de cuando menos 100 microgramos. Las dosis administradas a un sujeto pueden sumar cuando menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12, o más.

Para los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, la dosificación administrada a un paciente puede ser de

0.0001 miligramos/ kilogramo a 100 miligramos/kilogramo del peso corporal del paciente. La dosificación puede ser de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 20 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 10 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 5 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 y 2 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 y 1 miligramo/kilogramo, de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 0.75 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 0.5 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 miligramos/kilogramo y 0.25 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 y 0.15 miligramos/kilogramo, de entre 0.0001 y 0.10 miligramos/ kilogramo, de entre 0.001 y 0.5 miligramos/kilogramo, de entre 0.01 y 0.25 miligramos/kilogramo, o de entre 0.01 y 0.10 miligramos/ kilogramo del peso corporal del paciente.

La dosificación de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, se puede calcular utilizando el peso del paciente en kilogramos (kg) multiplicado por las dosis que se vayan a administrar en miligramos/kilogramo. La dosificación de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, puede ser de 150 microgramos/kilogramo o menos, de 125 microgramos/kilogramo o menos, de 100 microgramos/kilogramo o menos, de 95 microgramos/ kilogramo o menos, de 90 microgramos/kilogramo o menos, de 85 microgramos/kilogramo o menos, de 80 microgramos/kilogramo o menos, de 75 microgramos/kilogramo o menos, de 70 microgramos/ kilogramo o menos, de 65 microgramos/kilogramo o menos, de 60 microgramos/kilogramo o menos, de 55 microgramos/kilogramo o

menos, de 50 microgramos/kilogramo o menos, de 45 microgramos/kilogramo o menos, de 40 microgramos/kilogramo o menos, de 35 microgramos/kilogramo o menos, de 30 microgramos/kilogramo o menos, de 25 microgramos/kilogramo o menos, de 20 microgramos/kilogramo o menos, de 15 microgramos/kilogramo o menos, de 10 microgramos/kilogramo o menos, de 5 microgramos/kilogramo o menos, de 2.5 microgramos/kilogramo o menos, de 2 microgramos/kilogramo o menos, de 1.5 microgramos/kilogramo o menos, de 1 microgramo/kilogramo o menos, de 0.5 microgramos/kilogramo o menos, o de 0.5 microgramos/kilogramo o menos, del peso corporal del paciente.

La dosis unitaria de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, puede ser de 0.1 miligramos a 20 miligramos, de 0.1 miligramos a 15 miligramos, de 0.1 miligramos a 12 miligramos, de 0.1 miligramos a 10 miligramos, de 0.1 miligramos a 8 miligramos, de 0.1 miligramos a 7 miligramos, de 0.1 miligramos a 5 miligramos, de 0.1 a 2.5 miligramos, de 0.25 miligramos a 20 miligramos, de 0.25 a 15 miligramos, de 0.25 a 12 miligramos, de 0.25 a 10 miligramos, de 0.25 a 8 miligramos, de 0.25 miligramos a 7 miligramos, de 0.25 miligramos a 5 miligramos, de 0.5 miligramos a 2.5 miligramos, de 1 miligramo a 20 miligramos, de 1 miligramo a 15 miligramos, de 1 miligramo a 12 miligramos, de 1 miligramo a 10 miligramos, de 1 miligramo a 8 miligramos, de 1 miligramo a 7 miligramos, de 1 miligramo a 5 miligramos, o de 1 miligramo a 2.5 miligramos.

La dosificación de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, puede alcanzar una titulación en suero de cuando menos 0.1 microgramos/mililitro, de cuando menos 0.5 microgramos/mililitro, de cuando menos 1 microgramo/mililitro, de cuando menos 2 microgramos/mililitro, de cuando menos 5 microgramos/mililitro, de cuando menos 6 microgramos/mililitro, de cuando menos 10 microgramos/mililitro, de cuando menos 15 microgramos/mililitro, de cuando menos 20 microgramos/mililitro, de cuando menos 25 microgramos/mililitro, de cuando menos 50 microgramos/mililitro, de cuando menos 100 microgramos/mililitro, de cuando menos 125 microgramos/mililitro, de cuando menos 150 microgramos/mililitro, de cuando menos 175 microgramos/mililitro, de cuando menos 200 microgramos/mililitro, de cuando menos 225 microgramos/mililitro, de cuando menos 250 microgramos/mililitro, de cuando menos 275 microgramos/mililitro, de cuando menos 300 microgramos/mililitro, de cuando menos 325 microgramos/mililitro, de cuando menos 350 microgramos/mililitro, de cuando menos 375 microgramos/mililitro, o de cuando menos 400 microgramos/mililitro, en un sujeto. De una manera alternativa, la dosificación de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, puede alcanzar una titulación en suero de cuando menos 0.1 microgramos/mililitro, de cuando menos 0.5 microgramos/mililitro, de cuando menos 1 microgramo/mililitro, de cuando menos 2 microgramos/mililitro, de cuando menos 5 microgramos/mililitro, de cuando menos 6 microgramos/mililitro, de cuando menos 10

microgramos/mililitro, de cuando menos 15 microgramos/mililitro, de cuando menos 20 microgramos/mililitro, de cuando menos 25 microgramos/mililitro, de cuando menos 50 microgramos/mililitro, de cuando menos 100 microgramos/mililitro, de cuando menos 125 microgramos/mililitro, de cuando menos 150 microgramos/mililitro, de cuando menos 175 microgramos/mililitro, de cuando menos 200 microgramos/mililitro, de cuando menos 225 microgramos/mililitro, de cuando menos 250 microgramos/mililitro, de cuando menos 275 microgramos/mililitro, de cuando menos 300 microgramos/mililitro, de cuando menos 325 microgramos/mililitro, de cuando menos 350 microgramos/mililitro, de cuando menos 375 microgramos/mililitro, o de cuando menos 400 microgramos/mililitro, en el sujeto.

Las dosis de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, se pueden repetir, y la administraciones se pueden separar por cuando menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses, o por cuando menos 6 meses.

Una cantidad efectiva para un paciente particular puede variar dependiendo de factores tales como la condición que se trate, la salud global del paciente, el método, la vía, y la dosis de administración, y la gravedad de los efectos secundarios (véase, por ejemplo, Maynard y colaboradores (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Ratón, Fla.; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., Londres, Reino Unido).

La vía de administración puede ser, por ejemplo, mediante aplicación tópica o cutánea, inyección o infusión intravenosa, intraperitoneal, intracerebral, intramuscular, intraocular, intra-arterial, intra-cerebro-espinal, intralesional, o mediante sistemas de liberación sostenida o mediante un implante (véase, por ejemplo, Sidman y colaboradores (1983) Biopolymers 22: 547-556; Langer y colaboradores (1981) J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277; Langer, (1982) Chem. Tech. 12: 98-105; Epstein y colaboradores (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 82: 3688-3692; Hwang y colaboradores (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 77: 4030-4034; las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,350,466 y 6,316,024). Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local, tal como lidocaína, para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. En adición, también se puede emplear la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador y la formulación con un agente aerosolizante. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,019,968, 5,985,320, 5,985,309, 5,934,272, 5,874,064, 5,855,913, 5,290,540, y 4,880,078; y las Publicaciones Internacionales del TCP Números WO 92/19244, Publicación Internacional Número WO 97/32572, Publicación Internacional Número WO 97/44013, y Publicaciones Internacionales Números WO 98/31346 y WO 99/66903, cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

Una composición de la presente invención también se puede

administrar por medio de una o más vías de administración utilizando uno o más de una variedad de métodos conocidos en la técnica. Como será apreciado por la persona experta, la vía y/o el modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. Las vías de administración seleccionadas para los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, incluyen intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, espinal, u otras vías de administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección o infusión. La administración parenteral puede representar modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intra-peritoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal. De una manera alternativa, una composición de la invención se puede administrar por una vía no parenteral, tal como una vía de administración tópica, epidérmica o mucosal, por ejemplo, intranasal, oral, vaginal, rectal, sublingual o tópica. En una modalidad, los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, se administran mediante infusión. En otra modalidad, la proteína multiespecífica de enlace al epítopo de la invención se administra subcutáneamente.

Si los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención se administran en un sistema de liberación controlada o de liberación

sostenida, se puede utilizar una bomba para lograr la liberación controlada o sostenida (véase Langer, *supra*; Sefton, (1987) CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14: 20; Buchwald y colaboradores (1980) Surgery 88: 507; Saudek y colaboradores (1989) N. Engl. J. Med. 321: 574). Se pueden utilizar materiales poliméricos para lograr la liberación controlada o sostenida de las terapias de la invención (véase, por ejemplo, Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (Editores), CRC Pres., Boca Ratón, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (Editores), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, (1983), J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61; véase también Levy y colaboradores, (1985), Science 228: 190; During y colaboradores, (1989), Ann. Neurol. 25: 351; Howard y colaboradores, (1989), J. Neurosurg. 7 1: 105); Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 5,679,377; 5,916,597; 5,912,015; 5,989,463; 5,128,326; Publicación Internacional del TCP Número WO 99/15154; y la Publicación Internacional del TCP Número WO 99/20253. Los ejemplos de los polímeros utilizados en las formulaciones de liberación sostenida incluyen, pero no se limitan a, poli-(metacrilato de 2-hidroxi-etilo), poli-(metacrilato de metilo), poli-(ácido acrílico), poli-(etileno-co-acetato de vinilo), poli-(ácido metacrílico), poli-glicólidos (PLG), poli-anhídridos, poli-(N-vinil-pirrolidona), poli-(alcohol vinílico), poli-acrilamida, poli-(etilenglicol), poli-láctidos (PLA), poli-(láctido-co-glicólidos) (PLGA), y poli-orto-ésteres. En una modalidad, el polímero utilizado en una formulación

de liberación sostenida es inerte, está libre de impurezas lixiviables, es estable en el almacenamiento, estéril, y biodegradable. Un sistema de liberación controlada o sostenida se puede colocar en proximidad al objetivo profiláctico o terapéutico y, por consiguiente, se requiere solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, *supra*, volumen 2, páginas 115-138 (1984)).

Los sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión por Langer ((1990), Science 249: 1527-1533). Se puede emplear cualquier técnica conocida por un experto en la materia para producir formulaciones de liberación sostenida que comprendan uno o más anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención. Véanse, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,526,938, la Publicación Internacional del TCP Número WO 91/05548, la Publicación Internacional del TCP Número WO 96/20698, Ning y colaboradores, (1996), Radiotherapy & Oncology 39: 179-189, Song y colaboradores (1995) PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50: 372-397, Cleek y colaboradores (1997) Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24: 853-854, y Lam y colaboradores (1997) Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24: 759-760, cada uno de los cuales se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

Si los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención se administran tópicamente, se pueden formular en la forma de un ungüento, crema, parche transdérmico, loción, gel, champú,

aspersión, aerosol, solución, emulsión, u otra forma bien conocida por un experto en la materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19ª Edición, Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995). Para las formas de dosificación tópicas no rociables, típicamente se emplean formas viscosas a semi-sólidas o sólidas que comprendan un vehículo o uno o más excipientes compatibles con la aplicación tópica, y que tengan una viscosidad dinámica, en algunas instancias, mayor que la del agua. Las formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, soluciones, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, polvos, linimentos, bálsamos, y similares, los cuales, si se desea, se esterilizan o se mezclan con agentes auxiliares (por ejemplo, conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, reguladores del pH, o sales) para tener influencia sobre las diferentes propiedades, tales como, por ejemplo, la presión osmótica. Otras formas de dosificación tópicas adecuadas incluyen preparaciones en aerosol rociables en donde el ingrediente activo, en algunas instancias, en combinación con un vehículo inerte sólido o líquido, se empaca en una mezcla con un agente volátil presurizado (por ejemplo, un propelente gaseoso, tal como freón) o en una botella apretable. También se pueden agregar humedecedores o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Los ejemplos de estos ingredientes adicionales son bien conocidos en este campo.

Si las composiciones que comprenden los anticuerpos o los

fragmentos de los mismos, se administran intranasalmente, se pueden formular en una forma de aerosol, aspersión, niebla, o en la forma de gotas. En particular, los agentes profilácticos o terapéuticos para usarse de acuerdo con la presente invención se pueden suministrar de una manera conveniente en la forma de una presentación de aspersión en aerosol a partir de paquetes presurizados o de un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado (por ejemplo, dicloro-difluoro-metano, tricloro-fluoro-metano, dicloro-tetrafluoro-etano, dióxido de carbono, u otro gas adecuado). En el caso de un aerosol presurizado, la unida de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos (compuestos, por ejemplo, de gelatina), para utilizarse en un inhalador o insuflador, conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Los métodos para su co-administración o el tratamiento con un segundo agente terapéutico, por ejemplo, una citoquina, esteroide, agente quimioterapéutico, antibiótico, o radiación, se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Hardman y colaboradores (Editores) (2001) Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª Edición, McGraw-Hill, Nueva York, N.Y.; Poole y Peterson (Editores) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams y Wilkins, Fila., Pa.; Chabner y Longo (Editores) (2001) Cancer Chemotherapy and

Biotherapy, Lippincott, Williams y Wilkins, Fila., Pa.). Una cantidad efectiva del producto terapéutico puede disminuir los síntomas por cuando menos el 10 por ciento; por cuando menos el 20 por ciento; por cuando menos aproximadamente el 30 por ciento; por cuando menos el 40 por ciento, o por cuando menos el 50 por ciento.

Se pueden administrar terapias adicionales (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos), las cuales se pueden administrar en combinación con los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, con menos de 5 minutos de separación, con menos de 30 minutos de separación, con 1 hora de separación, con aproximadamente 1 hora de separación, con aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas de separación, con aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de separación, con aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de separación, con aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de separación, con aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de separación, con aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de separación, con aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de separación, con aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de separación, con aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de separación, con aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de separación, con aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de separación, con aproximadamente 12 horas a 18 horas de separación, con 18 horas a 24 horas de

separación, con 24 horas a 36 hora de separación, con 36 horas a 48 horas de separación, con 48 horas a 52 horas de separación, con 52 horas a 60 horas de separación, con 60 horas a 72 horas de separación, con 72 horas a 84 horas de separación, con 84 horas a 96 horas de separación, o con 96 horas a 120 horas de separación de los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención. Las dos o más terapias se pueden administrar dentro de una misma cita del paciente.

Los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención y las otras terapias se pueden administrar cíclicamente. La terapia cíclica involucra la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida por la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, opcionalmente, seguida por la administración de una tercera terapia (por ejemplo, un tercer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, y así sucesivamente, y repitiendo esta administración en secuencia, es decir, el ciclo, con el objeto de reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias, con el fin de evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o para mejorar la eficacia de las terapias.

En ciertas modalidades, los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención se pueden formular para asegurar una distribución apropiada *in vivo*. Por ejemplo, la barrera

hematoencefálica (BBB) excluye muchos compuestos altamente hidrofílicos. Con el objeto de asegurar que los compuestos terapéuticos de la invención crucen la barrera hematoencefálica (BBB) (si se desea), se pueden formular, por ejemplo, en liposomas. Para conocer los métodos para la elaboración de liposomas, véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4,522,811; 5,374,548; y 5,399,331. Los liposomas pueden comprender una o más fracciones que sean selectivamente transportadas hacia dentro de células u órganos específicos y, por consiguiente, mejoren el suministro dirigido del fármaco (véase, por ejemplo, V. V. Ranade (1989) J. Clin. Pharmacol. 29: 685). Las fracciones de dirección de ejemplo incluyen folato o biotina (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,416,016 a Low y colaboradores); manosidas (Umezawa y colaboradores (1988) Biochem. Biophys. Res. Commun. 153: 1038); anticuerpos (Bloeman y colaboradores (1995) FEBS Lett. 357: 140; Owais y colaboradores (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39: 180); receptor tensoactivo de proteína A (Briscoe y colaboradores (1995) Am. J. Physiol. 1233: 134); página 120 (Schreier y colaboradores (1994) J. Biol. Chem. 269: 9090); véase también K. Keinanen; M. L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346: 123; J. J. Killion; I. J. Fidler (1994) Immunomethods 4: 273.

La invención proporciona protocolos para la administración de la composición farmacéutica que comprende los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, solos o en combinación

con otras terapias, a un sujeto que lo necesite. Las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) de las terapias de combinación de la presente invención se pueden administrar de una manera concomitante o en secuencia a un sujeto. La terapia (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) de las terapias de combinación de la presente invención también se pueden administrar cíclicamente. La terapia cíclica involucra la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida por la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, y repitiendo esta administración en secuencia, es decir, el ciclo, con el objeto de reducir el desarrollo de resistencia a una de las terapias (por ejemplo, los agentes) con el fin de evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias (por ejemplo, los agentes), y/o para mejorar, la eficacia de las terapias.

Las terapias (por ejemplo, los agentes profilácticos o terapéuticos) de las terapias de combinación de la invención se pueden administrar a un sujeto de una manera concurrente. El término "de una manera concurrente" no se limita a la administración de las terapias (por ejemplo, los agentes profilácticos o terapéuticos) exactamente al mismo tiempo, sino que en su lugar, esto significa que la composición farmacéutica, la cual comprende los anticuerpos o fragmentos de los mismos de la invención, se administra a un sujeto en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo, de tal

manera que los anticuerpos de la invención puedan actuar junto con las otras terapias, para proporcionar un mayor beneficio que si se administraran de otra manera. Por ejemplo, cada terapia se puede administrar a un sujeto al mismo tiempo o en secuencia en cualquier orden en diferentes puntos del tiempo; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, se deben administrar suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Cada terapia se puede administrar a un sujeto por separado, en cualquier forma apropiada, y por cualquier vía adecuada. En diferentes modalidades, las terapias (por ejemplo, los agentes profilácticos o terapéuticos) se administran a un sujeto con menos de 15 minutos, con menos de 30 minutos, con menos de 1 hora de separación, con aproximadamente 1 hora de separación, con aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas de separación, con aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de separación, con aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de separación, con aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de separación, con aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de separación, con aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de separación, con aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de separación, con aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de separación, con aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de separación, con aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de separación, con

aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de separación, con 24 horas de separación, con 48 horas de separación, con 72 horas de separación, o con 1 semana de separación. En otras modalidades, las dos o más terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran dentro de una misma cita del paciente.

Los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación se pueden administrar a un sujeto en la misma composición farmacéutica. De una manera alternativa, los agentes profilácticos o terapéuticos de las terapias de combinación se pueden administrar de una manera concurrente a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Los agentes profilácticos o terapéuticos se pueden administrar a un sujeto por la misma o diferentes vías de administración.

Habiéndose descrito completamente la invención, se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y reivindicaciones, los cuales son ilustrativos y no pretenden ser adicionalmente limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Métodos, Materiales y Rastreo de Anticuerpos

(i) Líneas celulares

Las líneas celulares BXPC-3, SK-Br-3, BT-474, MDA-MB-453, FaDu y MCF-7 se adquirieron en ATCC y se mantuvieron rutinariamente en un medio de crecimiento complementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento.

(ii) Generación de Vectores de HER3 Recombinantes Humano, de Cinomolgo, de Ratón, y de Rata

El dominio extracelular de HER3 de murino se amplificó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir del ADNc de cerebro de ratón (Clontech), y se verificó la secuencia mediante una comparación con Refseq NM_010153. Rata HER3 ECD se transcribió inversamente a partir del ARNm de células de Rata-2, y se verificó la secuencia mediante una comparación con NM_017218. Se generó la plantilla de ADNc de HER3 de cinomolgo utilizando ARN a partir de diferentes tejidos de cinomolgo (Zyagen Laboratories), y el producto de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) se clonó en pCR®-TOPO-XL (Invitrogen) antes de la secuenciación de ambas cadenas. El HER3 humano se derivó a partir de una biblioteca de ADNc de cerebro fetal humano (Source), y se verificó la secuencia mediante una comparación con NM_001982.

Para generar las proteínas recombinantes marcadas, el HER3 humano, de ratón, de rata, y de cinomolgo se amplificó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando polimerasa Pwo Taq (Roche Diagnostics). Los productos amplificados mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se purificaron en gel y se clonaron en un vector de entrada Gateway pDonR201 (Invitrogen) que se había modificado anteriormente para incluir una secuencia líder CD33 N-terminal dentro del marco y un TAG C-terminal, por ejemplo, FLAG TAG. El TAG permite la purificación de las proteínas

monoméricas por medio de un anticuerpo monoclonal anti-TAG. Los genes objetivo se flanquearon con AttB1 y AttB2, permitiendo la recombinación en los vectores de destino registrados adaptados por Gateway (por ejemplo, pcDNA3.1), utilizando la tecnología de clonación Gateway® (Invitrogen). Las reacciones de recombinación se llevaron a cabo utilizando una reacción LR Gateway con vectores de destino registrados que contenían un promotor CMV, para crear los vectores de expresión de TAG, aunque se puede utilizar cualquier vector comercialmente disponible.

Se generaron otras proteínas de HER3 recombinantes que se fusionaron con el ECD de HER3 corriente arriba de un sitio de disociación del Factor X C-terminal y la articulación de IgG humana y el dominio Fc, para crear una proteína marcada por Fc. Para lograr esto, las diferentes ECDs del HER3 se amplificaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y se clonaron en un vector (por ejemplo, pcDNA3.1) modificado para contener una fusión C-terminal dentro del marco del sitio del Factor X-Articulación-hFc. El marco de lectura abierta generado se flanqueó con los sitios AttB1 y AttB2 para su clonación adicional con la tecnología de clonación recombinante Gateway® (Invitrogen). Se utilizó una reacción LR Gateway para transferir el HER3-Fc hasta una construcción de expresión de destino que contenía un promotor CMV. Se generaron construcciones de expresión de mutación puntual de HER3 empleando los protocolos convencionales de mutagénesis dirigida al sitio, y se verificaron las secuencias de los vectores resultantes.

Tabla 8

Generación de vectores de expresión de HER3. La numeración de aminoácidos de HER3 se basa en NP_001973 (humana), NP_034283 (ratón), y NP_058914 (rata).

Nombre	Descripción
Hu HER3	CD33-[HER3 humano, residuos 20-640]-TAG
Mu HER3	CD33-[HER3 de murino, residuos 20-643]-TAG
Rata HER3	CD33-[HER3 de rata, residuos 20-643]-TAG
Cino HER3	CD33-[HER3 de cinomolgo, residuos 20-643]-TAG
HER3 D1-2	CD33-[HER3 humano, residuos 20-329]-TAG
HER3 D2	CD33-[HER3 humano, residuos 185-329]- TAG
HER3 D3-4	CD33-[HER3 humano, residuos 330-643]- TAG
HER3 D4	CD33-[HER3 humano, residuos 496-643]- TAG
Hu HER3-Fc	[HER3 humano, residuos 1-643]-Fc
Mu HER3-Fc	[HER3 de murino, residuos 1-643]-Fc

Cino HER3 Fc	[HER3 de cinomolgo, residuos 1-643]-Fc
Rata HER3-Fc	[HER3 de rata, residuos 1-643]-Fc
HER3 D2-Fc	[HER3 humano, residuos 207-329]-Fc
HER3 K267A	CD33-[HER3 humano, residuos 20-640, K267A]-TAG
HER3 L268A	CD33-[HER3 humano, residuos 20-640, L268A]-TAG
HER3 K267A/ L268A	CD33-[HER3 humano, residuos 20-640, K267A/ L268A]-TAG

(iii) Expresión de Proteínas de HER3 Recombinante

Las proteínas recombinantes de HER3 deseadas se expresaron en las líneas celulares derivadas de HEK293 previamente adaptadas al cultivo en suspensión, y se hicieron crecer en un medio sin suero registrado de Novartis. La verificación de la expresión a pequeña escala se emprendió en ensayos de transfección transitoria de placa

de 6 pozos con base en lipofección. La producción de proteína a gran escala por medio de transfección transitoria se llevó a cabo en la escala de 10 a 20 litros en el sistema de bio-reactor Wave^{MR} (Wave Biotech). Se utilizó Polietilenimina de ADN (Polisciences) como un portador de plásmido en una proporción de 1:3 (peso:peso). Los sobrenadantes del cultivo celular se cosecharon a los 7-10 días después de la transfección, y se concentraron mediante filtración de flujo cruzado y diafiltración antes de la purificación.

(iv) Purificación de Proteína Marcada

Las proteínas de HER3 marcadas recombinantes (por ejemplo, TAG-HER3) se purificaron recolectando el sobrenadante de cultivo celular y concentrando 10 veces mediante filtración de flujo cruzado con un filtro de corte de 10 kDa (Fresenius). Se preparó una columna de anti-TAG mediante el acoplamiento de un anticuerpo monoclonal anti-TAG a Sepharose 4B activada por CNBr en una proporción final de 10 miligramos de anticuerpo por mililitro de resina. El sobrenadante concentrado se aplicó a una columna de 35 mililitros de anti-Tag a una velocidad de flujo de 1 a 2 mililitros/minuto. Después de lavar la línea de base con PBS, el material enlazado se eluyó con glicina 100 mM (pH de 2.7), se neutralizó, y se filtró para esterilizarse. Las concentraciones de proteína se determinaron midiendo la absorbencia a 280 nanómetros y se convirtieron utilizando un factor de conversión teórica de 0.66 AU/mg. La proteína purificada se caracterizó finalmente mediante SDS-PAGE,

secuenciación N-terminal, y LC-MS.

(v) Purificación de Marca Fc

El sobrenadante de cultivo celular concentrado se aplicó a una columna de Flujo Rápido de Sepharose de 50 mililitros de Proteína A, a una velocidad de flujo de 1 mililitro/minuto. Después del lavado de la línea base con PBS, la columna se lavó con 10 volúmenes de columna de NaH_2PO_4 10 mM / 30 por ciento (volumen/volumen) de isopropanol, pH de 7.3, seguidos por 5 volúmenes de columna de PBS. Finalmente, el material enlazado se eluyó con Citrato 50 mM / NaCl 140 mM (pH de 2.7), se neutralizó, y se esterilizó mediante filtración.

(vi) Generación de líneas celulares que se sobre-expresan

Para generar una línea celular que expresara altos niveles de HER3 sobre la superficie celular, se construyó un vector de expresión de mamífero que contenía un inserto que codificaba para una secuencia líder CD33 corriente arriba de los residuos de aminoácidos 20-667 del HER3 humano fusionado dentro del marco a los residuos de aminoácidos 669-1210 del EGFR humano. Cuando se expresa en células de mamífero, la proteína quimérica resultante contiene un dominio extracelular y transmembrana de HER3 N-terminal, y un dominio citoplasmático de EGFR C-terminal. El vector de HER3 / 1 se transfectó en células CHO-S (Invitrogen), y se generaron reservas estables en seguida de la selección de antibióticos. La línea celular resultante (CHO HER3 / 1) expresó altos niveles del dominio extracelular de HER3 sobre su superficie

celular.

(vii) Paneos de HuCAL GOLD®

Para la selección de anticuerpos que reconocen el HER3 humano, se emplearon múltiples estrategias de paneo. Los anticuerpos terapéuticos contra la proteína de HER3 humano se generaron mediante la selección de clones que tenían altas afinidades de enlace, utilizando como la fuente de las proteínas variantes de anticuerpos, una biblioteca de exhibición de fagos comercialmente disponible, la biblioteca MorphoSys HuCAL GOLD®. La biblioteca de fagémidos se basa en el concepto HuCAL® (Knappik y colaboradores (2000), J Mol Biol 296: 57-86), y emplea la tecnología CysDisplay® para la exhibición de los fragmentos Fab sobre la superficie del fago (Publicación Internacional Número WO01/05950 a Lohning).

Para el aislamiento de los anticuerpos anti-HER3, se llevaron a cabo estrategias de paneo estándares así como RapMAT, utilizando planteamientos de paneo de células enteras en fase sólida, en solución, de células enteras, y diferencial.

(viii) Paneo en fase sólida

Para identificar los anticuerpos anti-HER3, se llevaron a cabo una variedad de estrategias de paneo en fase sólida utilizando diferentes proteínas de HER3 recombinantes. Para llevar a cabo cada ronda de paneo en fase sólida, las placas Maxisorp (Nunc) se recubrieron con proteína de HER3. Las proteínas marcadas fueron capturadas usando placas previamente recubiertas con anticuerpo

anti-Fc (o IgG de cabra o de ratón anti-humano, Jackson Immuno Research), anticuerpo anti-Tag, o mediante adsorción pasiva. Las placas recubiertas se lavaron con PBS y se bloquearon. Las placas recubiertas se lavaron dos veces con PBS antes de la adición de los fagos-anticuerpos HuCAL GOLD ® durante 2 horas a temperatura ambiente en un agitador. Los fagos enlazados se eluyeron y se añadieron a TG-1 de *E. coli*, y se incubaron para la infección de fagos. Posteriormente, las bacterias infectadas se aislaron y se cultivaron sobre placas de agar. Las colonias se rasparon de las placas y los fagos se rescataron y se amplificaron. Cada estrategia de paneo de HER3 comprendió rondas individuales de paneo y contenía antígenos únicos, las concentraciones de antígenos, y la restringencia del lavado.

(ix) Paneo en fase de solución

Cada ronda de paneo en fase de solución se llevó a cabo utilizando diversas proteínas de HER3 recombinantes biotiniladas en la presencia o en ausencia de neurregulina 1-β1 (R & D Systems). Las proteínas se biotinilaron utilizando el kit de biotinilación EZ-link sulfo-NHS-LC (Pierce) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. 800 microlitros de perlas magnéticas enlazadas a estreptavidina (Dynabeads, Dynal) se lavaron una vez con PBS y se bloquearon durante la noche con Chemiblocker (Chemicon). Los fagos-anticuerpos HuCAL GOLD® y el HER3 biotinilado apropiado se incubaron en un tubo de reacción. Las perlas magnéticas de estreptavidina se agregaron durante 20 minutos y se recolectaron

con un separador de partículas magnéticas (Dynal). Los fagos enlazados se eluyeron a partir de las Dynabeads mediante la adición de regulador que contenía DTT a cada tubo, y se agregaron a *E. coli* TG-1. La infección del fago se llevó a cabo de una manera idéntica a la descrita en el paneo en fase sólida. Cada estrategia de paneo de HER3 estuvo comprendida de rondas individuales de paneo y contuvo antígenos únicos, las concentraciones de antígenos, y la restringencia del lavado.

(x) Paneo basado en células

Para los paneos de células, los fagos-anticuerpos HuCAL GOLD® se incubaron con aproximadamente 10^7 células sobre un aparato giratorio durante 2 horas a temperatura ambiente, seguido por centrifugación. El aglomerado celular fue aislado, y se eluyeron los fagos de las células Se recolectó el sobrenadante y se agregó al cultivo de *E. coli* TG-1, continuando con el proceso descrito anteriormente. Se emplearon dos estrategias basadas en células para identificar los anticuerpos anti-HER3:

a) Paneo de células enteras: En esta estrategia se usaron una variedad de líneas celulares intactas como los antígenos.

b) Paneo diferencial de células enteras: En esta estrategia, los antígenos consistieron secuencialmente en células y proteínas recombinantes de HER3 (véase 1981.09 como un ejemplo). Los paneos basados en células se llevaron a cabo como se ha descrito anteriormente, mientras que se emplearon los protocolos de paneo en fase sólida cuando se utilizaron las proteínas

recombinantes como antígenos. Los lavados se realizaron usando PBS (2-3X) y PBST (2-3X).

(xi) Generación de biblioteca RapMAT^{MR} y paneos

Con el fin de aumentar la afinidad de enlace del anticuerpo mientras que se mantenía la diversidad de la biblioteca, se introdujo la producción de la segunda ronda de paneos tanto en fase de solución como en fase sólida, en el proceso RapMAT^{MR}, mientras que se introducía la producción de la tercera ronda de las estrategias de paneo de células enteras y de diferencial de células enteras (Prassler y colaboradores (2009) Immunotherapy; 1: 571-583. Las bibliotecas RapMAT^{MR} se generaron mediante la subclonación de los insertos que codificaban Fab de los fagos seleccionados a través del paneo en el vector de exhibición pMORPH® 25_bla_LHC, y se digirieron adicionalmente para generar ya sea las bibliotecas H-CDR2 RapMAT^{MR} o las bibliotecas L-CDR3 RapMAT^{MR} utilizando enzimas de restricción específicas Las inserciones fueron reemplazadas con los casetes de maduración TRIM (Virnekas y colaboradores (1994) Nucleic Acids Research 22: 5600-5607) para H-CDR2 o L-CDR3 de acuerdo con la composición de la reserva. Se estimó que los tamaños de biblioteca estuvieron en el intervalo de entre $8x10^6$ - $1x10^8$ clones Se produjeron anticuerpos-fagos RapMAT, y se sometieron a dos rondas adicionales de paneo en solución, en fase sólida, o basado en células, empleando los métodos experimentales descritos anteriormente.

Ejemplo 2: Expresión transitoria de IgGs anti-HER3

Células HEK293-6E adaptadas en suspensión se cultivaron en un BioWave20 a una densidad de aproximadamente $2x10^6$ células viables/ml. Las células se transfectaron transitoriamente con la mezcla ADN estéril relevante:PEI y se cultivaron adicionalmente. Siete días después de la transfección, las células se retiraron por filtración de flujo cruzado usando filtros Fresenius (0.2 µm). El material libre de células se concentró con filtración de flujo cruzado usando un filtro de corte de 10 kDa (Fresenius), y el concentrado se esterilizó por filtración a través de un filtro Stericup (0.22 µm). El sobrenadante estéril se guardó a 4 °C.

Ejemplo 3: Purificación de IgG anti-HER3

La purificación de IgG se hizo en un sistema de cromatografía de aire de explorador de cromatografía ÄKTA 100 a 6 °C en una cabina de enfriamiento, usando una columna XK16/20 con 25 ml de resina MabSelect SuRe autoempaquetada (todo de GE Healthcare). Todas las velocidades de flujo fueron de 3.5 ml/min, excepto la carga, a un límite de presión de 5 bar. La columna se equilibró con 3 volúmenes de columna de PBS antes de cargar el sobrenadante de fermentación filtrado a 2.0 ml/min. La columna se lavó con 8 volúmenes de columna de PBS. La IgG se eluyó con un gradiente de pH, empezando en citrato 50 mM / NaCl 70 mM (pH 4.5), yendo linealmente hacia abajo en 12 volúmenes de columna con citrato 50 mM / NaCl 70 mM (pH 2.5), seguido por un paso constante de 2

volúmenes de columna del mismo amortiguador de pH 2.5. Las fracciones que contenían IgG se reunieron e inmediatamente se neutralizaron y se esterilizaron por filtración (Millipore Steriflip, 0.22 µm). Se midió la DO_{280} y se calculó la concentración de proteína basándose en los datos de la secuencia. Las fracciones reunidas se probaron separadamente para determinar la agregación (SEC-MALS) y la pureza (SDS-PAGE y MS).

Ejemplo 4: Expresión y purificación de anticuerpos HuCAL®-Fab en *E. coli*

La expresión de los fragmentos Fab codificados por pMORPH®X9_Fab_MH en células TG-1 se hizo en cultivos de matraz agitado usando 500 ml de medio YT 2x suplementado con 34 µg/ml de cloranfenicol. Los cultivos se agitaron a 30 °C hasta que la DO_{600} nm alcanzó 0.5. La expresión se indujo agregando IPTG (isopropil-β-D-tiogalactopiranósido) 0.75 mM durante 20 horas a 30 °C. Las células se rompieron usando lisozima. Los fragmentos Fab con etiqueta de His_6 se aislaron por medio de IMAC (Bio-Rad). El amortiguador se intercambió a PBS de Dulbecco 1x (pH 7.2) usando columnas PD10. Las muestras se esterilizaron por filtración (0.2 µm). Las concentraciones de proteína se determinaron usando espectrofotometría UV. La pureza de las muestras se analizó en SDS 15%-PAGE desnaturalizante reductora. La homogeneidad de las preparaciones de Fab se determinó en estado nativo por cromatografía de exclusión de tamaño (HP-SEC) con estándares de

calibración.

Ejemplo 5: Mediciones de la afinidad (K_D) del anticuerpo de HER3 por medio de titulación de la solución en equilibrio (SET)

La determinación de la afinidad en solución se hizo esencialmente como se describió anteriormente (Friguet *et al.* (1985), *J Immunol Methods* 77:305-19). Para mejorar la sensibilidad y exactitud del método SET, se transfirió de la ELISA clásica a tecnología basada en ECL (Haenel *et al*. (2005), *Anal Biochem* 339:182-84).

Para la determinación de la afinidad mediante SET se usó HER3-Tag no marcada (de humano, rata, ratón o mono cinomolgo). Los datos se evaluaron con software Xlfit (ID Business Solutions) aplicando modelos de ajuste adaptados particularmente. Para la determinación de K_D de cada IgG se usó el siguiente modelo (modificado de acuerdo con Piehler *et al*. (Piehler *et al*. (1997) *J Immunol Methods* 201:189-206).

$$y = \frac{2B_{\max}}{[IgG]}\left(\frac{[IgG]}{2} - \frac{\left(\frac{x+[IgG]+K_D}{2} - \sqrt{\frac{(x+[IgG]+K_D)^2}{4} - x[IgG]}\right)^2}{2[IgG]}\right)$$

[IgG]: concentración total de IgG aplicada

x: concentración total de antígeno soluble aplicado (sitios de unión)

B_{max}: señal máxima de IgG sin antígeno

K_D: afinidad

Ejemplo 6: Determinación de la unión de célula-anticuerpo por medio de FACS

La unión de anticuerpos al antígeno humano endógeno expresado sobre células de cáncer de humano se evaluó mediante FACS. Para determinar los valores de CE_{50} del anticuerpo, células SK-Br-3 se cosecharon con acutasa y se diluyeron a 1 x 10^6 células/ml en amortiguador FACS (PBS /3% FBS /0.2% NaN_3). Se agregaron 1 x 10^5 células/cavidad a cada cavidad de una placa de 96 cavidades (Nunc), y se centrifugaron a 210 g por 5 minutos a 4 °C antes de quitar el sobrenadante. Diluciones seriadas de anticuerpos de prueba (diluidos en pasos de dilución 1:4 con amortiguador FACS) se agregaron a las células hechas pella y se incubaron 1 hora sobre hielo. Las células se lavaron y se hicieron pella tres veces con 100 µl de amortiguador FACS. Se agregó a las células anti-IgG humana de cabra conjugado con PE (Jackson ImmunoResearch), diluido 1/200 con amortiguador FACS, y se incubó sobre hielo durante 1 hora. Se hicieron pasos de lavado adicionales tres veces con 100 µl de amortiguador FACS, seguido por pasos de centrifugación a 210 g durante 5 minutos a 4 °C. Finalmente, las células se resuspendieron en 200 µl de amortiguador FACS y los valores de fluorescencia se midieron con FACSArray (BD Biosciences). La cantidad de anticuerpo anti-HER3 enlazado en la superficie celular se determinó

midiendo la fluorescencia de canal media.

Ejemplo 7: Unión del dominio HER3 y mutante

Placas de 96 cavidades Maxisorp (Nunc) se cubrieron durante la noche a 4 °C con 200 ng de la proteína humana recombinante apropiada (HER3-Tag, D1-2-Tag, D2-Tag, D3-4-Tag, D4-Tag, HER3 K267A-Tag, HER3 L268A-Tag, HER3 K267A/L268A, y un control irrelevante etiquetado). Después, todos las cavidades se lavaron tres veces con PBS /0.1% Tween 20, se bloquearon por una hora con PBS / 1% BSA / 0.1% Tween 20, y se lavaron tres veces con PBS /0.1% Tween 20. Los anticuerpos anti-HER3 se agregaron a las cavidades relevantes a una concentración final de 10 µg/ml y se incubaron a temperatura ambiente durante dos horas. Las placas se lavaron tres veces con PBS / 0.1% Tween 20 antes de agregar el anticuerpo de detección apropiado enlazado con peroxidasa, diluido 1/10000 en PBS / 0.1% BSA /0.1% Tween 20. Los anticuerpos de detección usados fueron anti-ratón de cabra (Pierce, 31432), anti-cabra de conejo (Pierce, 31402) y anti-humano de cabra (Pierce, 31412). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante una hora antes de lavar tres veces con PBS / 0.1% Tween 20. A todas las cavidades se les agregaron 100 µl de solución de substrato de TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina) (BioFx) durante 6 minutos antes de detener la reacción con 50m µl de H_2SO_4 al 2.5%. La magnitud de la unión del anticuerpo HER3 a cada proteína recombinante se determinó midiendo la DO_{450} usando una lectora de

placa SpectraMax (Molecular Devices). Cuando fue apropiado, se analizaron curvas de dosis-respuesta usando Graphpad Prism.

Ejemplo 8: Mapeo del epítopo de HER3 usando espectrometría de masa de intercambio de hidrógeno/deuterio

Materiales

Se preparó un amortiguador de D_2O disolviendo 25 mM de TBS (pH 7.5) / 500 mM de NaCl en agua pesada (Sigma). La solución de reducción fue 50 mM de amortiguador de formiato (pH 4) y 500 mM de TCEP, y la solución de apagado fue ácido trifluoacético (TFA) 0.5% (v/v) en agua. El amortiguar para A era 0.25% de ácido fórmico /10% de metanol /10% de etilenglicol en agua, y el amortiguador B era 0.25% de ácido fórmico en acetonitrilo. Todas las sustancias químicas se le compraron a Sigma y los disolventes grado HPLC eran de Fisher Scientific.

Manejo de líquidos y cromatografía

Se diseñaron experimentos de espectrometría de masa automática de intercambio de hidrógeno-deuterio (HDX MS) basándose en los métodos y equipo descritos por Wales *et al*. (2006) *Anal. Chem*. 78:1005-1014). Brevemente, todas las operaciones de manejo de líquido se hicieron usando un manejador de líquido Pal HTS (LEAP Technologies) alojado en un recinto refrigerado mantenido a 2 °C. Una válvula de inyección de 6 orificios y una estación de lavado se montaron en el riel de manejador de líquido y facilitaron la inyección de muestra en el sistema cromatográfico y el

lavado de la jeringa. El sistema cromatográfico consistió en una válvula adicional de 10 orificios, una columna de pepsina Poroszyme de 2.1 mm x 30 mm (Applied Biosystems), un cartucho de fase inversa Cap Trap de 0.5 mm x 2 mm (Michrom Bioresources), y un emisor de electroaspersión autoempaquetado como columna analítica (100 µm x ~60 mm, Kinetex 2.6 µm C18, Phenomenex). La cabeza de válvula de 10 orificios, el cartucho de trampa y la columna analítica se alojaron en un recinto separado construido de aluminio y se mantuvieron a -5 °C por medio de pilas peltier. Las válvulas y columnas se configuraron de tal manera de permitir la digestión de proteína, desalación de péptido y cromatografía de fase inversa en línea, antes de introducir la muestra en la fuente de ionización de electroaspersión (ESI) del espectrómetro de masa (LTQ-Orbitrap, Thermo Scientific).

Las corrientes de fluido requeridas para la operación fueron provistas por dos bombas de HPLC separadas. La primera bomba de HPLC (bomba Surveyor MS, Thermo Scientific) suministró el amortiguador A a una velocidad de flujo constante de 125 µl/min y se usó para transferir la muestra a través del cartucho de pepsina inmovilizada al cartucho de trampa de fase inversa montado a través de la válvula de 10 orificios. Después del periodo de carga y desalación, la válvula de 10 orificios se conmutó para eluir la muestra con la ayuda de una bomba de gradiente (AQUITY UPLC, Waters) desde el cartucho de trampa de fase inversa, a través de la columna analítica y hacia la fuente de iones del espectrómetro de

masa. El cartucho de enzima inmovilizada se aisló para consumir durante la elución de gradiente. La bomba de gradiente suministró segmentos de gradiente lineales de 0 a 40 % de la fase móvil B durante 35 minutos a 5 µl/min, y de 40 a 95 % de la fase móvil B a 5 µl/min durante 10 minutos. El flujo de gradiente de la bomba se dividió en la válvula de 10 orificios usando un divisor pasivo, de modo que el flujo real a través del cartucho de trampa y la columna analítica para el gradiente de elución fuera de ~ 1 µl/min. La corrida cromatográfica completa duró 70 minutos incluyendo los pasos de lavado y equilibrio.

Espectrometría de masa

Con el propósito de identificar los fragmentos proteolíticos que resultan de la digestión en línea, se hicieron varios experimentos de MS/MS dependientes de los datos. Para estas adquisiciones, se adquirieron en tándem espectros de MS con el analizador LTQ del espectrómetro de masa híbrido LTQ-Orbitrap. La selección de masa de precursor se basó en los escaneos de MS adquiridos por el analizador Orbitrap. Se hicieron adquisiciones de MS de una sola etapa con el fin de determinar el nivel de deuterio, obtenidas a una resolución de 60,000 por el analizador Orbitrap (sobre m/z 400-2000).

Preparación de la proteína y los complejos proteína:Fab

La proteína HER3 se preparó diluyendo 50 µg de HER3-Tag con 25 mM de TBS (pH 7.5) / 500 mM de NaCl para producir un volumen final de 50 µl. Los complejos de proteína:Fab se prepararon

mezclando 50 µg de HER3-Tag en una relación molar 1:1 con los Fabs estudiados. Después, las mezclas proteína:Fab se diluyeron a un volumen final de 50 µl con 25 mM de TBS (pH 7.5) /500 mM de NaCl.

Los complejos proteína-Fab se prepararon y se dejaron incubar por lo menos 2 horas a 4 °C. Cuatro placas de 96 cavidades que contenían muestra, diluente, apagador y soluciones de dilución, se cargaron en el manejador de líquido antes de empezar cada experimento. Para los experimentos de intercambio se diluyeron 50 µl de HER3 o complejo HER3:Fab con 150 µl de amortiguador de D_2O. La mezcla se redujo agregando 200 µl de amortiguador de reducción durante 1 minuto, antes de apagar con 600 µl de amortiguador de apagado. El volumen total después de todos los pasos de manejo de líquido fue de ~1 ml. Una vez mezclada, la solución apagada se inyectó en el sistema cromatográfico en donde automáticamente se digirió, se separó y se analizó por LCMS. El cambio promedio en deuteración entre la muestra y el control fue calculado como la diferencia entre los grados de captación de deuterio de la muestra y el control.

Procesamiento de datos

Los archivos RAW de Orbitrap se convirtieron en archivos mzXML usando un programa interno (RawXtract). Subsiguientemente, las adquisiciones en tándem de MS se examinaron usando SEQUEST (Yates Lab, Scripps Research Institute, La Jolla, CA), y los resultados de búsqueda se filtraron

automáticamente usando DTASelect 2.0 (Yates Lab, Scripps Research Institute, La Jolla, CA). Usando las identificaciones de secuencia de péptido, se usó un programa escrito interno para extraer automáticamente cromatogramas de un solo ion para cada secuencia identificada y generar espectros promedio a través del pico cromatográfico. Los espectros promedio se suavizaron y se sometieron a un método de centroide. El grado de captación de deuterio se tomó como la diferencia de masa entre una muestra deuterada y una referencia no deuterada. Los datos procesados se validaron manualmente y se ajustaron para corregir las inexactitudes y errores de los pasos de procesamiento automático. Se asignaron grados de captación de deuterio a cada residuo de la secuencia de proteína, deslocalizando el contenido de deuterio a través de cada péptido (es decir, dividiendo el grado de deuteración observado entre el número de aminoácidos en ese péptido). Si un residuo fue cubierto por más de un péptido, las captaciones de deuterio normalizadas de todos los péptidos que cubren ese residuo fueron promediadas.

Ejemplo 9: Determinación de la estructura cristalográfica de rayos X de los complejos HER humano /Fab MOR09823 y HER humano /Fab MOR09825

El presente ejemplo presenta la estructura de cristal de HER3 de longitud completa enlazado al fragmento Fab de MOR09823 y el fragmento Fab de MOR09825, determinada a una resolución de 3.2 Å

y 3.4 Å, respectivamente. La HER3 humana etiquetada se purificó adicionalmente sobre una columna HiLoad 26/60 Superdex 200 PrepGrade (GE Healthcare) equilibrada en PBS (pH 7.3). Los Fabs MOR09823 y MOR09825 expresados en *E. coli* se aislaron lisando las células con lisozima y los fragmentos Fab etiquetados con His_6 se capturaron en una columna HisTrap_HP (GE Healthcare). Los fragmentos Fab MOR09823 se purificaron adicionalmente por cromatografía de filtración en gel usando una columna Superdex 75 16/60 (GE Healthcare) equilibrada en 25 mM de Tris (pH 7.5), 150 mM de NaCl.

Los complejos de HER3-Fab se prepararon mezclando un exceso de Fab con HER3 etiquetado en relaciones molares de 1.3-1.8 : 1 (concentración estimada por la absorbancia a 280 nm usando coeficientes de extinción calculados de 0.9 y 1.4 $(mg/ml)^{-1}cm^{-1}$ para HER3 y Fab, respectivamente), y purificando los complejos en una columna Superdex 200 10/300 (GE Healthcare) equilibrada en 25 mM de Tris (pH 7.5), 150 mM de NaCl. Las fracciones de los picos se analizaron por SDS-PAGE y LCMS. Para cada complejo, se reunieron y se concentraron las fracciones que contenían tanto HER3 como Fab en una relación aproximadamente equimolar. Los cristales de HER3/MOR09823 se desarrollaron a 293K asentando la difusión de vapor de gota de gotas que contenían 150 nl del complejo HER3/MOR09823 y 150 nl de solución de reserva (100 mM de citrato de sodio, pH 5.6, 20% de PEG 4000 y 20% de isopropanol). Los cristales se transfirieron a la solución de reserva que contenía 8%

adicional de glicerol y se enfriaron instantáneamente en nitrógeno líquido. Los cristales de HER3/MOR09825 se desarrollaron a 293K asentando la difusión de vapor de gota de gotas que contenían 150 nl del complejo HER3/ MOR09825 y 150 nl de solución de reserva (100 mM de bis-Tris pH 6.5, 16% de PEG 10,000). Los cristales se transfirieron a 100 mM de bis-Tris pH 6.5, 18% de PEG 10,000 y 22% de glicerol, y se enfriaron instantáneamente en nitrógeno líquido.

Se recopilaron datos en la línea de haz 17-ID en Advanced Photon Source (Argonne National Laboratory). Los datos del complejo HER3/Fab MOR09823 se procesaron y se escalaron a 3.2 Å usando HKL2000 (HKL Research Inc) en el grupo de espacio I222, con dimensiones de celda a=124.16, b=139.44, c=180.25 Å, con buena estadística. La estructura de HER3/ Fab MOR09823 se resolvió por medio de remplazo molecular usando Phaser (McCoy *et al*., (2007) *J. Appl. Cryst*. 40:658-674), con fragmentos de un Fab y la estructura publicada de HER3 ECD 1mb6 como modelos de búsqueda. El modelo final, que contiene 1 molécula del complejo HER3/Fab MOR09823 por unidad asimétrica, fue construido en COOT (Emsley & Cowtan (2004) *Acta Cryst*. 60:2126-2132) y refinado a valores de R y R_{libre} de 19.0 y 24.5%, respectivamente, con un rmsd de 0.010 Å y 1.37° para longitudes de enlace y ángulos de enlace, respectivamente, usando BUSTER (Global Phasing, LTD). Los residuos de HER3 que contienen átomos en el espacio de 5Å de cualquier átomo en Fab MOR09823, identificados en PyMOL (Schrödinger, LLC), se listan en los cuadros 11 y 12. Los datos del

complejo HER3/ Fab MOR09825 se procesaron y se escalaron a 3.4Å usando autoPROC (Global Phasing, LTD) en el grupo de espacio I222, con dimensiones de celda a=124.23, b=140.94, c=180.25 Å, con buena estadística. La estructura de HER3/ Fab MOR09825 se resolvió mediante remplazo molecular usando Phaser (McCoy *et al.*, (2007) *J. Appl. Cryst.* 40:658-674), con la estructura de HER3/ Fab MOR09823 como modelo de búsqueda. El modelo final, que contiene 1 molécula del complejo HER3/ Fab MOR09825 por unidad asimétrica, se construyó en COOT (Emsley & Cowtan (2004) *Acta Cryst.* 60:2126-2132) y se refinó a valores de R y R_{libre} de 18.8 y 24.9 %, respectivamente, con un rmsd de 0.009 Å y 1.21° para longitudes de enlace y ángulos de enlace, respectivamente, usando BUSTER (Global Phasing, LTD). Los residuos de HER3 que contienen átomos en el espacio de 5Å de cualquier átomo en Fab MOR09825, identificados en PyMOL (Schrödinger, LLC), se listan en los cuadros 13 y 14.

Ejemplo 10: Pruebas celulares *in vitro* de fosfo-HER3

Células MCF-7 se mantuvieron rutinariamente en DMEM/F12, 15mM HEPES, L-glutamina, 10% FCS y SK-Br-3 en McCoy 5a, 10% FCS, 1.5mM L-glutamina. Células MCF7 o SK-Br-3 subconfluentes desarrolladas en medio completo se cosecharon con acutasa (PAA Laboratories) y se resuspendieron en el medio de crecimiento apropiado a una concentración final de 5x 10^5 células/ml. Después se agregaron 100 µl de suspensión celular a cada cavidad de una

placa de fondo plano de 96 cavidades (Nunc) para dar una densidad final de 5x 10^4 células/cavidad. Las células MCF7 se dejaron adherir durante aproximadamente 3 horas antes de intercambiar el medio por un medio de inanición que contenía 0.5% de FBS. Después, todas las placas se incubaron durante la noche a 37°C antes de tratamiento con la concentración apropiada de anticuerpos HER3 (diluidos en el medio apropiado) durante 80 minutos a 37°C. Las células MCF7 se trataron con 50 ng/ml de dominio EGF de neurregulina 1-β1 (R&D Systems) durante los 20 minutos finales para estimular la fosforilación de HER3. Todos los medios se aspiraron suavemente y las células se lavaron con PBS enfriado sobre hielo que contenía 1mM de $CaCl_2$ y 0.5 mM de $MgCl_2$ (Gibco). Las células se lisaron añadiendo 50 µl de amortiguador de lisis enfriado sobre hielo (20 mM Tris (pH8.0)/ 137 mM NaCl/ 10% glicerol/ 2mM EDTA/ 1% NP-40/ 1 mM ortovanadato de sodio/, aprotinina (10µg/ml)/ leupeptina (10µg/ml)), y se incubaron sobre hielo con agitación durante 30 minutos. Después, los lisados se recogieron y se centrifugaron a 1800 *g* por 15 minutos a 4°C para quitar los desechos celulares. Se agregaron 20 µl del lisado a una placa de captura previamente preparada.

Se generaron placas de captura de HER3 usando una placa de carbono (Mesoscale Discovery) recubierta durante la noche a 4°C con 20 µl de anticuerpo de captura de MAB3481 (R&D Systems) diluido a 4 µg/ml en PBS y bloqueado subsiguientemente con albúmina de suero bovino al 3% en amortiguador Tris 1x (Mesoscale

Discovery)/ 0.1% Tween-20. El HER3 se capturó del lisado incubando la placa a temperatura ambiente durante una hora con agitación, antes de aspirar el lisado, y las cavidades de lavaron con amortiguador Tris 1x (Mesoscale Discovery)/ 0.1% Tween-20. El HER3 fosforilado se detectó usando 0.75 µg/ml del anticuerpo anti-fosfotirosina biotinilado (R&D Systems) preparado en 1% BSA/ Tris 1x/ 0.1% Tween-20, incubando con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Las cavidades se lavaron cuatro veces con Tris 1x/ 0.1% Tween-20 y las proteínas biotiniladas se detectaron incubando con estreptavidina marcada con S-Tag (Mesoscale Discovery) diluida en 1% BSA/ Tris 1x/ 0.1% Tween-20, durante una hora a temperatura ambiente. Cada cavidad se aspiró y se lavó cuatro veces con Tris 1x/ 0.1% Tween-20 antes de agregar 20 µl de amortiguador Read buffer T con tensoactivo (Mesoscale Discovery), y la señal se cuantificó usando un Mesoscale Sector Imager. Los anticuerpos MOR06391 o MOR03207 se incluyeron en los experimentos de señalización como controles de isotipo.

Ejemplo 11: Pruebas celulares *in vitro* de fosfo-Akt (S473)

Células SK-Br-3 y BT-474 subconfluentes desarrolladas en medio completo se cosecharon con acutasa (PAA Laboratories) y se resuspendieron en el medio de crecimiento apropiado a una concentración final de 5x 10^5 células/ ml. Después se agregaron 100 µl de suspensión celular a cada cavidad de una placa de fondo plano de 96 cavidades (Nunc), para producir una densidad final de 5 x 10^4

células/cavidad. Después, todas las placas se incubaron durante la noche a 37°C antes de tratamiento con la concentración apropiada de anticuerpos HER3 (diluidos en el medio apropiado), durante 80 minutos a 37°C. Todo el medio se aspiró suavemente y las células se lavaron con PBS enfriado sobre hielo que contenía 1mM $CaCl_2$ y 0.5 mM $MgCl_2$ (Gibco). Las células se lisaron agregando 50 µl de amortiguador de lisis enfriado sobre hielo (20 mM Tris (pH8.0)/ 137 mM NaCl/ 10% glicerol/ 2mM EDTA/ 1% NP-40/ 1 mM ortovanadato de sodio/ aprotinina (10µg/ml)/ leupeptina (10µg/ml)), y se incubaron sobre hielo con agitación durante 30 minutos. Después, los lisados se recolectaron y se centrifugaron a 1800 *g* por 15 minutos a 4°C para quitar todos los desechos celulares. Se le agregaron 20 µl de lisado a una placa de carbono Phospho-Akt multi-spot de 384 cavidades (Mesoscale Discovery), que previamente se habían bloqueado con 3% BSA/ Tris 1x/ 0.1% Tween-20. La placa se incubó a temperatura ambiente durante dos horas con agitación antes de aspirar el lisado, y las cavidades se lavaron cuatro veces con amortiguador Tris 1x (Mesoscale Discovery)/ 0.1% Tween-20. El Akt fosforilado se detectó usando 20 µl de anticuerpo SULFO-TAG anti-fosfo-Akt (S473) (Mesoscale Discovery) diluido 50 veces en 1% BSA/ Tris 1x/ 0.1% Tween-20, incubando con agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Las cavidades se lavaron cuatro veces con Tris 1x/ 0.1% Tween-20 antes de agregar 20 µl de amortiguador Read T con tensoactivo (Mesoscale Discovery), y la señal se cuantificó usando un Mesoscale Sector Imager. Los anticuerpos

MOR06391 o MOR03207 se incluyeron en experimentos de señalización como controles de isotipo.

Ejemplo 12: Pruebas de proliferación de línea celular

Células SK-Br-3 se cultivaron rutinariamente en medio de McCoy 5A modificado, suplementado con 10% de suero bovino fetal, y las células BT-474 se cultivaron en DMEM suplementado con 10% de FBS. Las células subconfluentes se tripsinizaron, se lavaron con PBS, se diluyeron a 5 x 10^4 células/ml con medio de crecimiento y se sembraron en placas negras de fondo transparente de 96 cavidades (Costar 3904) a una densidad de 5000 células/cavidad. Las células se incubaron durante la noche a 37 ºC antes de agregar la concentración apropiada de anticuerpo HER3 (concentraciones finales típicas de 10 o 1 µg/ml). Las placas se regresaron a la incubadora por 6 días antes de determinar la viabilidad celular usando CellTiter-Glo (Promega). A cada cavidad se le agregaron 100 µl de solución CellTiter-Glo y se incubaron a temperatura ambiente con agitación suave por 10 minutos. La cantidad de luminiscencia se determinó usando una lectora de placa SpectraMax (Molecular Devices). La magnitud de la inhibición de crecimiento obtenida con cada anticuerpo se calculó comparando los valores de luminiscencia obtenidos con cada anticuerpo HER3 con un anticuerpo de control estándar de isotipo (MOR06391).

Para pruebas de proliferación, las células MCF-7 se cultivaron rutinariamente en DMEM/ F12 (1:1) que contenía 4 mM de L-glutamina/ 15mM de HEPES/ 10% FBS. Las células subconfluentes

se tripsinizaron, se lavaron con PBS y se diluyeron a 1 $x10^5$ células/ml con DMEM/ F12 (1:1), que contenía 4 mM de L-glutamina/ 15mM de HEPES/ 10 µg/ml de transferrina humana / 0.2% BSA. Las células se sembraron en placas negras de fondo transparente de 96 cavidades (Costar) a una densidad de 5000 células/cavidad. Entonces se agregó la concentración apropiada del anticuerpo HER3 (concentraciones finales típicas de 10 o 1 µg/ml). También se agregaron 10 ng/ml del dominio EGF de NRG1-β1 (R&D Systems) a las cavidades apropiadas para estimular el crecimiento celular. Las placas se regresaron a la incubadora por 6 días antes de determinar la viabilidad celular usando CellTiter-Glo (Promega). La magnitud de la inhibición de crecimiento obtenida con cada anticuerpo se calculó restando los valores de luminiscencia de fondo (sin neurregulina) y comparando los valores resultantes obtenidos con cada anticuerpo anti-HER3 con un anticuerpo de control estándar de isotipo (MOR06391).

Ejemplo 13: Pruebas celulares de bloqueo de ligando

Células MCF-7 cultivadas en MEM suplementado con 10% de FBS y 1 µg/ml de insulina (Sigma) se enjuagaron y recogieron en un volumen pequeño de amortiguador de disociación celular FACSmax (Genlantis), antes de la adición de 5 ml de amortiguador FACS (PBS/ 1% FBS/ 0.1% azida de sodio). La densidad celular se contó y se ajustó a una concentración final de 1 $x10^6$ células/ ml. Se agregaron 100 µl de suspensión celular a cada cavidad de una placa de 96 cavidades y las células se hicieron pella por medio de centrifugación

(220*g*, 3 minutos, 4°C). Las pellas celulares se resuspendieron en 100 µl de los anticuerpos de prueba apropiados diluidos en amortiguador FACS (las concentraciones finales típicas de anticuerpo variaron de 100 a 0.1 nM), y la placa se incubó sobre hielo 45 minutos. Se incluyó como control positivo el anticuerpo de bloqueo de ligando MAB3481 (R&D Systems). Las células se lavaron dos veces con amortiguador de tinción antes de agregar 10 nM del dominio EGF de NRG1-β1 (R&D Systems), diluido en amortiguador de FACS, e incubando sobre hielo por 45 minutos. Las células se lavaron dos veces con amortiguador de tinción y la neurregulina enlazada se detectó incubando las células con 10 nM de anticuerpo anti-dominio EGF de NRG1-β1 de humano (R&D Systems), sobre hielo por 45 minutos. Las células se lavaron dos veces con amortiguador de tinción y se incubaron sobre hielo por 45 minutos con anticuerpo anti-cabra enlazado con PE (Jackson ImmunoResearch) diluido 1/500 con amortiguador FACS. Después, las células se hicieron pella por centrifugación y la pella se resuspendió en 200 µl de amortiguador FACS. Para cuantificar cada muestra, se contaron 10,000 células vivas en un citómetro de flujo LSR II (BD Biosciences), y la cantidad de neurregulina enlazada a la superficie celular se evaluó midiendo la fluorescencia de canal media.

Ejemplo 14: Prueba bioquímica de bloque de ligando

El presente método incluye la utilidad de un biosensor basado en resonancia de plasmon de superficie (SPR) (Biacore™, GE

Healthcare, Uppsala, Suecia) para examinar la capacidad de los complejos de HER3/anticuerpo para unirse a la neurregulina.

El Biacore™ utiliza el fenómeno de resonancia de plasmon de superficie (SPR) para detectar y medir las interacciones de unión. En un experimento típico Biacore, una de las moléculas que interaccionan (neurregulina) es inmovilizada sobre una matriz, mientras que el socio que interacciona (HER3) se hace fluir sobre la superficie. Una interacción de unión resulta en un aumento de la masa sobre la superficie del sensor, y en un cambio directo correspondiente en el índice de refracción del medio en la vecindad de la superficie del sensor. Los cambios del índice o señal de refracción son registrados en unidades de resonancia (R.U.) Los cambios de señal debidos a la asociación y disociación de los complejos son monitoreados de manera no invasiva, continuamente y en tiempo real, los resultados de lo cual son reportados en forma de un sensorgrama.

El Biacore™ T100 (GE Healthcare, Uppsala, Suecia) se usó para realizar todos los experimentos aquí reportados. La preparación de la superficie del sensor y los análisis de interacción se hicieron a 25^0C. El amortiguador y reactivos Biacore se le compraron a GE Healthcare. Se utilizó en toda la prueba un amortiguador de corrida que contenía 10 mM Hepes, pH7.4/ 150 mM NaCl, 0.05% P20, 0.5% BSA.

El dominio extracelular NRG-1β1 (R&D Systems) se incubó sobre hielo durante 45 minutos con EZ-link Sulfo-NHS-LC-LC-Biotin

(Pierce), a una relación molar de 5:1. La reacción se apagó por medio de la adición de un exceso de etanolamina y la biotina no acoplada se quitó del NRG biotinilado usando columnas de sales Spin (Zeba). El NRG biotinilado se capturó sobre un chip sensor CAP previamente inmovilizado con aproximadamente 3000 R.U. de ssDNA-estreptavidina (kit Biotin CAPture), para producir densidades de superficie de neurregulina en la escala de 400 – 600 R.U. Se generó una celda de flujo de referencia omitiendo el NRG biotinilado de los pasos de inyección, de manera que solo estuviera presente ssDNA-estreptavidina sobre la superficie de celda de flujo.

Se generaron complejos de HER3/anticuerpo incubado 10 mM de HER3 humano-Fc con concentraciones crecientes (0-50 nM) del anticuerpo de prueba apropiado por 15 minutos, a temperatura ambiente, antes de incubar el Biacore™ a 10 °C. Se hicieron análisis de interacción inyectando los complejos HER3/anticuerpo sobre superficies de referencia y neurregulina en serie, por 180 segundos a una velocidad de flujo de 60 µl/min. La disociación del complejo se monitoreó durante 180 segundos a una velocidad de flujo de 60 µl/min. Se hizo regeneración de superficie al final de cada ciclo de análisis usando una inyección de 120 segundos de 8M de guanidina: 1M de NaOH (3:1), seguida por una inyección de 120 segundos de 30% de acetonitrilo /0.25 M de NaOH, a una velocidad de flujo de 30 µl/min.

Ejemplo 15: Estudios PD *in vivo*

Se cultivaron células BxPC3 y BT-474 y se implantaron en

ratones atímicos hembras nu/un Balb/C (Harlan Laboratories) como se describe en los ejemplos 16 y 17.

Una vez que los tumores alcanzaron un tamaño apropiado, los animales se examinaron para determinar la calidad del tumor. Los animales con tumores ulcerados o animales con tumores llenos de fluido se excluyeron del estudio. El resto de los animales recibieron dosis intravenosas de anticuerpo por medio de inyección en la vena lateral de la cola. A los puntos de tiempo dados, los animales se sometieron a eutanasia por medio de asfixia con CO_2 y se extrajo la sangre por medio de punción cardiaca, que se puso en un tubo de recolección Eppendorf de 1.5 ml. El tejido de tumor se disecó inmediatamente, se puso en un tubo de muestra de polipropileno con tapa rosca y se congeló en nitrógeno líquido. El tejido se guardó a -80 °C hasta que se prepararon los lisados.

Ejemplo 16: Estudios de eficacia de BT-474 *in vivo*

Se cultivaron células BT-474 en medio DMEM que contenía suero de bovino fetal a 10% inactivado con calor sin antibióticos hasta el momento de la implantación.

Un día antes de la inoculación de las células, se implantó subcutáneamente a ratones nu/nu Balb/C hembras atímicos (Harlan Laboratories) con una pella de 17β-estradiol de liberación sostenida (Innovative Research of America) para mantener los niveles de estrógeno en suero. Un día después de la implantación de la pella de 17β-estradiol, se inyectaron ortotópicamente 5 $x10^6$ células en la 4ª almohadilla de grasa mamaria en una suspensión que contenía

matrigel a 50% libre de rojo de fenol (BD Biosciences) en solución salina balanceada de Hank. El volumen de inyección total que contenía células en suspensión era de 200 L. 20 días después de la implantación de las células, se enroló a los animales con un volumen del tumor de aproximadamente 200 mm^3 en el estudio de eficacia. En general, se enroló un total de 10 animales por grupo en los estudios de eficacia.

Para estudios con el agente individual, se dosificó a los animales intravenosamente por medio de inyección en la vena lateral de la cola con MOR10701 o MOR10703. Se dio una dosis de carga inicial de 40 mg/kg en la primera dosis. Después de la dosis inicial, los animales estuvieron en un plan de 20 mg/kg cada tercer día en la duración del estudio. Para estudios de combinación, se dosificó a los animales con MOR10701 o MOR10703 (20 mg/kg, iv, cada 2 días) y una dosis sub-óptima de trastuzumab (1 mg/kg, iv, cada 2 semanas).

En la duración de los estudios, se midió el volumen del tumor por calibración dos veces por semana. Se calcularon los valores del por ciento de tratamiento/control (T/C) usando la siguiente fórmula:

$\%\ de\ T/C = 100 \times \Delta T/\Delta C$ si $\Delta T > 0$

en donde:

T = volumen medio del tumor del grupo tratado con el fármaco en el día final del estudio;

ΔT = volumen medio del tumor del grupo tratado con el fármaco en el día final del estudio - volumen medio del tumor del grupo tratado con el fármaco en el día inicial de la dosificación;

C = volumen medio del tumor del grupo control en el día final del estudio; y

ΔC = volumen medio del tumor del grupo control en el día final del estudio – volumen medio del tumor del grupo tratado con el fármaco en el día inicial de la dosificación.

Se midió el peso corporal dos veces por semana y la dosis se ajustó al peso corporal. El % de cambio en el peso corporal se calculó como $(BW_{actual} - BW_{inicial})/(BW_{inicial}) \times 100$. Los datos se presentan como por ciento de cambio en el peso corporal a partir del día de inicio del tratamiento.

Todos los datos se expresaron con media ± error estándar de la media (SEM). Se usaron el delta volumen del tumor y el peso corporal para el análisis estadístico. Se llevaron a cabo comparaciones entre los grupos usando una ANOVA unidireccional seguida de una Turkey *post hoc*. Para todas las evaluaciones estadísticas, el nivel de significancia se ajustó a $p < 0.05$. Se reporta la significancia comparada con el grupo de control de vehículo.

Ejemplo 17: Estudios de eficacia de BxPC3 *in vivo*

Se cultivaron células BxPC3 en medio RPMI-1640 que contenía suero de bovino fetal a 10% inactivado con calor sin antibióticos hasta el momento de la implantación.

Se implantó subcutáneamente a ratones nu/nu Balb/C hembras atímicos (Harlan Laboratories) con 10×10^6 células en una mezcla de solución salina a 50% amortiguada con fosfato con matrigel a 50%.

El volumen de inyección total que contenía células en suspensión era de 200 L. Una vez que los tumores habían alcanzado un tamaño de aproximadamente 200 mm^3, se enroló a los animales en el estudio de eficacia. En general, se enroló un total de 10 animales por grupo en los estudios de eficacia. Se excluyó a los animales del enrolamiento si exhibían características inusuales de crecimiento del tumor antes del enrolamiento.

Se dosificó a los animales intravenosamente por medio de inyección en la vena lateral de la cola. Se dio una dosis de carga inicial de 40 mg/kg en la primera dosis. Después de la dosis inicial, los animales estuvieron en un plan de 20 mg/kg cada tercer día en la duración del estudio (25 días bajo tratamiento). El volumen del tumor y los valores de T/C se calcularon como se detalló previamente.

EJEMPLO 18: Pruebas PD *in vivo* para Fosfo-Akt (S473)

Se descongelan aproximadamente 50 mm^3 de tejido de tumor congelado (por ejemplo BT-474 o BXPC-3) en hielo ice y se agregan a cada muestra 100-300 µl de solución amortiguadora T-PER (Pierce) que contiene inhibidores de fosfatasa (Roche) y proteasa (Roche). El volumen de solución amortiguadora para lísis agregado es dependiente del tamaño de la muestra de tumor. El tejido se rompe utilizando un pistilo de 1.5 ml (Fisher Scientific) y las suspensiones resultantes se incuban en hielo durante 15 minutos antes de que se congelen durante toda la noche a -80ºC. Las muestras se descongelan y se centrifugan durante 15 minutos a 13000 g, 4ºC

antes de cuantificar la concentración de proteína del sobrenadante utilizando la prueba BCA (Thermo Scientific). Los sobrenadantes de tejido se diluyen con solución amortiguadora para lísis (Mesoscale Discovery) y se agregan 25 µg a una placa de carbón fosfo-Akt de 96 cavidades de puntos múltiples (Mesoscale Discovery) que previamente ha sido bloqueada con solución para bloqueo A (Mesoscale Discovery). La placa se incuba a temperatura ambiente durante una hora con agitación antes de que el lisado se aspire y las cavidades se lavan cuatro veces con solución amortiguadora Tris para lavado (Mesoscale Discovery). Akt fosforilada se detecta utilizando 25 µl de anticuerpo anti-fosfo-Akt SULFO-TAG (S473) (Mesoscale Discovery) diluido en solución amortiguadora para dilución de anticuerpo incubando con agitación a temperatura ambiente durante una hora. Las cavidades se lavan cuatro veces con solución amortiguadora Tris para lavado antes de agregar 150 µl de solución amortiguadora T para lectura (con agente tensoactivo) (Mesoscale Discovery) y la señal se cuantifica utilizando un aparato para formación de imágenes Mesoscale Sector Imager.

EJEMPLO 19: Pruebas PD in vivo para Fosfo HER3 (Y1197)

Se descongelan aproximadamente 50 mm^3 de tejido de tumor congelado (por ejemplo BXPC-3) en hielo y se agregan 100-300 µl de solución amortiguadora T-PER (Pierce) que contiene inhibidores de fosfatasa (Roche) y de proteasa (Roche) a cada muestra. El tejido se rompe utilizando un pistilo de 1.5 ml (Fisher Scientific) y las

suspensiones resultantes se incuban en hielo durante 15 minutos antes que se congelen durante toda la noche a -80ºC. Las muestras se descongelan y centrifugan durante 15 minutos a 13000 g, 4ºC antes de cuantificar la concentración de proteína del sobrenadante utilizando la prueba BCA (Thermo Scientific). Los sobrenadantes de tejido se diluyen con solución amortiguadora para lisis y se agregan 150 µg a una placa de carbón de 96 cavidades de puntos múltiples (Mesoscale Discovery) que previamente ha sido revestida durante la noche con 4 µg/ml de MAB3481 (R&D Systems) y bloqueada con leche al 3%. La placa se incuba a temperatura ambiente durante dos horas con agitación antes que el lisado se aspire y las cavidades se lavan cuatro veces con solución amortiguadora Tris para lavado (Mesoscale Discovery). HER3 fosforilada se une utilizando pY1197 anti-HER3 diluido 1/8000 con solución amortiguadora para bloqueo. Después de incubar a temperatura ambiente durante una hora las cavidades se lavan con solución amortiguadora Tris para lavado y el anticuerpo anti-pY1197 se detecta utilizando anti-anticuerpo de conejo marcado con S-Tag (Mesoscale Discovery) diluido 1/1000 en solución amortiguadora para bloqueo incubando con agitación a temperatura ambiente durante una hora. Las cavidades se lavan cuatro veces con solución amortiguadora Tris para lavado antes de agregar 150 µl de solución amortiguadora T para lectura diluida 1/4 (con agente tensoactivo) (Mesoscale Discovery) y la señal se cuantifica utilizando un aparato para formación de imágenes Mesoscale Sector Imager.

EJEMPLO 20: Estudios de combinación de fármaco *in vitro*

Para evaluar la capacidad de anticuerpos dirigidos a HER3 para combinarse con terapias dirigidas, se combinan MOR09825 o MOR10703 con trastuzumab, lapatinib, BEZ235, BKM120, BYL719, RAD001, erlotinib y cetuximab en pruebas de viabilidad celular. Se siembran aproximadamente 1000-1500 células SK-Br-3 (McCoy's), MDA-MB-453 (RPMI), FaDu (EMEM) o L3.3 (RPMI) en placas de 384 cavidades en el medio de cultivo apropiado complementado con 2% de FBS y se dejan adherir durante toda la noche a 37ºC. Las combinaciones de fármaco apropiadas (las concentraciones de fármaco finales típicas para lapatinib, BKM120, y BYL719 varían desde 3 µM hasta 13 nM; para RAD001 varían desde 27 nM hasta 0.0041 nM; para erlotinib varían desde 1 µM hasta 0.0025 nM; para MOR1073 varían desde 100nm hasta 0.01 nm; para cetuximab varían desde 100nM hasta 0.0015 nM; y para trastuzumab varían desde 300nM hasta 0.046nM)) se agregan en forma subsiguiente a las cavidades de modo tal que cada placa contenga una curva de dosis-respuesta de cada fármaco en una matriz bidimensional. Las placas se regresan a la incubadora durante 3-6 antes de evaluar la viabilidad celular utilizando CellTiter-Glo (Promega). La solución CellTiter-Glo se agrega a cada cavidad y se incuba a temperatura ambiente con agitación suave durante 10 minutos. La cantidad de luminiscencia se determina utilizando una lectora de placas SpectraMax (Molecular Devices). Se calcula el grado de inhibición de crecimiento obtenido con cada combinación y se resalta la actividad

de combinación utilizando el modelo de aditividad de Loewe.

EJEMPLO 21: Estudios de combinación de fármaco in vivo en células L3.3

Se cultivan células L3.3 pancreáticas en medio DMEM que contiene 10% de suero fetal de bovino inactivado por calor hasta el momento de implantación. Ratones desnudos Foxn1 de género femenino (Harlan Laboratories) se implantan por vía subcutánea con 3 $x10^6$ células en DMEM libre de FBS. El volumen total de inyección que contiene células en suspensión es de 100 µl. 12 días después de la implantación de células, los animales se enrolan en el estudio de eficacia con un volumen de tumor promedio de aproximadamente 100 mm^3 para todos los grupos. En general, se enrola un total de 8 animales por grupo en los estudios. Los animales se excluyen del enrolamiento si éstos presentan características de crecimiento de tumor inusuales antes que se enrolen.

Los animales se dosifican por vía intravenosa con MOR10703 mediante inyección en la vena lateral de la cola en un programa de 20 mg/kg, cada tercer día por todo lo que dure el estudio (14 días bajo tratamiento). Erlotinib se dosifica a 50 mg/kg (PO) en un programa diario ya sea como un agente individual o en combinación con MOR10703. El volumen de tumor y los valores T/C se calculan como se detalló previamente.

Resultados y discusión

Colectivamente, estos resultados muestran que una clase de anticuerpos ligan residuos de aminoácido dentro del dominio 2 y el

dominio 4 de un epítopo conformacional de HER3 y estabilizan a HER3 en una conformación inactiva o cerrada. La unión de estos anticuerpos inhibe tanto la señalización dependiente de ligando como la señalización independiente de ligando. Estos anticuerpos también son capaces de unirse en forma concurrente con un ligando de HER3.

(i) Determinación de afinidad

La afinidad del anticuerpo se determina mediante titulación en equilibrio en solución (SET) como se describió anteriormente. Los resultados se presentan en forma resumida en la Tabla 9 y las curvas de titulación de ejemplo para MOR10701 están contenidas en la Figura 1. Los datos indican que se identificó un número de anticuerpos que ligan fuertemente a HER3 de humano, de cinomolgo, de rata y de múrido.

TABLA 9

Valores de K_D de IgGs anti-HER3 según se determina mediante titulación en equilibrio en solución (SET). Hu (humano), Cy (Cinomolgo), Mu (múrido) y ra (rata)

MOR#	SET K_D (pM)			
	hu HER3-Marca	cy HER3-Marca	mu HER3-Marca	ra HER3-Marca
09823	9	4	2	11

09824	3	3	2	7
09825	25	56	24	96
09974	350	200	120	n.d.
10701	4	4	6	10
10702	3	3	5	6
10703	26	23	20	40
12609	10	n.d.	n.d.	n.d.
12610	37	n.d.	n.d.	n.d.
10703 N52S	57	n.d.	n.d.	n.d.
10703 N52G	60	n.d.	n.d.	n.d.
10703_A50V_N52S	16	n.d.	n.d.	n.d.
10703_A50V_N52G	22	n.d.	n.d.	n.d.
10701 R55G	18	n.d.	n.d.	n.d.
10701 R55K	11	n.d.	n.d.	n.d.

(ii) Determinación de CE50 en célula SK-Br-3

La capacidad de los anticuerpos identificados para unirse a células que expresan HER3 se determina calculando los valores de CE_{50} para su unión a la línea de célula amplificada con *HER2*, SK-Br-3 (véase Figura 2 y Tabla 10).

TABLA 10

Valores de CE_{50} de FACS de IgG anti-HER3 en células SK-Br-3.

n.d. (no determinado)

MOR#	SK-Br-3 FACS CE_{50} (pM)
09823	630
09824	324
09825	839
09974	n.d.
10701	n.d.
10702	n.d.
10703	2454

(iii) Unión al dominio de HER3

Un subconjunto de anticuerpos anti-HER3 se caracteriza respecto a su capacidad para ligar los diversos dominios extracelulares de HER3 de humano en una prueba ELISA. Para lograr esto, el dominio extracelular de HER3 se divide en sus cuatro dominios constitutivos y se clonan, se expresan y purifican varias combinaciones de dichos dominios como proteínas independientes como se describió anteriormente. Utilizando esta estrategia, se generan exitosamente los siguientes dominios como proteínas solubles: dominios 1 y 2 (D1-2), dominio 2 (D2), dominios 3 y 4 (D3-4) y dominio 4 (D4). También se prueban un número de anticuerpos de ratón anti-HER3 de humano generados internamente (8D7, 1F5 y 8P2) como controles positivos para demostrar la integridad de cada

dominio aislado.

Como se muestra en la Figura 3 se observa que tanto MOR09823 como MOR09825 ligan exitosamente el dominio extracelular de HER3, pero se observa poca unión a los dominios aislados en esta prueba con estos anticuerpos. Existen varias posibles explicaciones para este patrón de unión:

a) MOR09823 y MOR09825 pueden ligar un epítopo lineal que abarca un límite de dominio de esta manera parte del epítopo de unión se habría perdido cuando los dominios se expresan como proteínas aisladas.

b) MOR09823 y MOR09825 pueden ligar un epítopo no lineal que sirve de puente a dominios múltiples. Por consiguiente, la separación de HER3 en sus unidades componentes habría destruido el sitio de unión.

c) La forma/conformación de HER3 podría ser un componente de la unión de MOR09823 y MOR09825 a HER3 de modo tal que solamente el dominio extracelular de longitud completa de HER3 es capaz de adoptar esta forma/conformación mientras que los dominios aislados no pueden asumir completamente esta conformación.

(vi) Mapeo del epítopo de HER3 utilizando espectrometría de masas con intercambio de hidrógeno/deuterio

El epítopo de HER3 se explora adicionalmente mediante análisis HDX-MS de ECD de HER3 en presencia y ausencia de versiones Fab de MOR09823, MOR09824, MOR09825 y MOR09974.

La Figura 4A muestra que en ausencia de Fab unido, aproximadamente 69% de la secuencia ECD de HER3 fue cubierta por lo menos por un péptido. Los espacios en la cobertura podrían deberse a glucosilación de residuos dentro de estas regiones o reducción insuficiente de los puentes de disulfuro en las regiones ricas en cisteína, lo cual es particularmente evidente en el dominio 2. Como un aspecto interesante, aunque cada Fab produce patrones de protección individuales, una región de protección fuerte se observó consistentemente con MOR09823, MOR09824, MOR09825 y MOR09974 (véase Figura 4B) lo que indica que esta familia altamente relacionada de anticuerpos ligan a HER3 en una manera idéntica. La protección más fuerte se observó para los residuos 269-286 del dominio 2 (TFQLEPNPHTKYQYGGVC) (SEQ ID NO: 146) lo que indica que los residuos en esta vecindad pueden ser importantes para unión del mAb. El mapeo de los residuos protegidos con Fab sobre la estructura cristalina de HER3 publicada (Cho & Leahy, (2002) Science 297:1330-1333) resalta que los residuos 269-286 están dentro y proximales a un asa de horquilla β funcionalmente importante dentro del dominio 2 (véase Figura 4C).

(vii) Estructura del cristal HER3/MOR09823

Se resuelve la estructura de cristal de rayos x con resolución a 3.2 Å del fragmento Fab de MOR09823 unido al dominio extracelular de HER3 para definir adicionalmente al epítopo de HER3 que es reconocido por esta familia de anticuerpos relacionados (véase

Figura 5A). Además, se resuelve la estructura a 3.4 Å del fragmento Fab de MOR09825 unido a HER3 de humano. Tanto en la estructura de cristal de MOR09823/HER3 como en la estructura de cristal de MOR09825/HER3, HER3 está en la conformación fija (inactiva) (véase Figura 5A, B, C y D). Esta conformación se caracteriza por una interfaz de interacción significativa entre los dominios 2 y 4 mediada por un asa de dimerización de horquilla β en el dominio 2. La conformación observada de HER3 es similar a la previamente descrita por Cho *et al.*, (Cho & Leahy, (2002), Science 297:1330-1333) quienes publicaron la estructura de cristal del dominio extracelular de HER3 en ausencia de neuregulina. Debido a que neuregulina puede activar a HER3, se presume que la conformación fija de HER3 es inactiva. También se han observado conformaciones fijas similares cuando se cristalizan los miembros HER4 de la familia de EGFR relacionada (Bouyain et al., 2005 Proc. Netl. Acad. Sci. USA, 102:15024-15029) y HER1 (Ferguson et al., (2003) Molec. Cell 11:507-517).

Las relaciones espaciales entre los dominios 1 a 4 de HER3 en el estado inactivo (fijo) son significativamente diferentes de aquellas del estado extendido (activo). Este descubrimiento se basa en las estructuras de cristal de los miembros HER2 de la familia de EGFR relacionada y HER1 unido al ligando (Cho et al., (2003) Nature 421:756-760; Ogiso et al., (2002) Cell 110:775-787; Garrett et al., (2002) Cell 110:763-773) de las cuales ambas están en el estado extendido (activo). En el estado extendido, el asa de dimerización de

la horquilla β del dominio 2 se libera de su interacción inhibidora con 4 y de esta manera queda libre para interactuar con sus proteínas compañeras de dimerización. Por lo tanto, el asa de dimerización de horquilla β del dominio 2 es funcionalmente importante tanto para mantener el estado fijo (inactivo) como para mediar la dimerización de los receptores de EGF en el estado extendido, lo que conduce a la activación del dominio de cinasa intracelular. Por lo tanto, las estructuras de cristal de MOR09823/HER3 y MOR09825/HER3 (véase Figura 5) sugieren que tanto MOR09823 como MOR09825 funcionan mediante estabilización de la conformación inactiva de HER3.

La estructura de cristal también revela que el epítopo de HER3 reconocido tanto por MOR09823 como por MOR09825 es un epítopo no lineal que incluye residuos provenientes de ambos dominios 2 y 4 (véase Figura 5C y D, Tablas 11, 12, 13 y 14). Por lo tanto, el epítopo de HER3 reconocido por esta familia de anticuerpos altamente relacionados se puede definir como:

Residuos del dominio 2: 265-277, 315

Residuos del dominio 4: 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615

La unión de ambos dominios 2 y 4 por parte de MOR09823 o MOR09825 por consiguiente, podría estabilizar la conformación fija de HER3 antagonizando de esta manera su capacidad para señalizar.

El modo de unión de MOR09823/MOR09825 observado en la estructura de cristal es consistente con los estudios de mapeo de

epítopo de los inventores. Específicamente, los experimentos de unión de dominio con ELISA demuestran que las afinidades de MOR09823 y MOR09825 son significativamente mayores para la proteína extracelular HER3 intacta que para cualquiera de los dominios aislados (por ejemplo, los fragmentos D1, D1-D1, D3, o D3-D4) (véase Figura 3). Esto también es consistente con los datos de HDX-MS para HER3 (véase Figura 4B), los cuales identifican a la horquilla β del dominio 2 como parte del epítopo de reconocimiento del anticuerpo. Por último, ambas estructuras de cristal indican que la superficie de unión a ligando de HER3, la cual ha sido mapeada mediante analogía con HER1 hasta los dominios 1 y 3 (Ogiso et al., (2002) Cell, 110:775-787; Garrett et al., (2002) Cell, 110:763-773) no es ocluida por la unión a cualquiera de MOR09823 o MOR09825 (véase Figura 5B). Esto es consistente con el descubrimiento de los inventores de que ninguno de MOR09823 o MOR09825 bloquea la unión de neuregulina a las células MCF7 (véase Figura 9) y que los complejos HER3/MOR09823 se pueden unir neuregulina inmovilizada en estudios con biacore (véase Figura 10).

TABLA 11: Interacciones entre la cadena pesada de Fab de MOR09823 y HER3 de humano. Los residuos de VH de Fab se numeran tomando como base su secuencia de aminoácido lineal (SEQ ID NO: 15). Los residuos de HER3 se numeran tomando como base NP_001973. Los residuos de HER3 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5Å de un átomo en el Fab de

MOR09823.

MOR09823 Fab			HER3 de humano		
Residuo	**Número**	**Cadena**	**Residuo**	**Número**	**Dominio**
Ser	30	VH	Pro	276	2
Ser	31	VH	Pro	274	2
			Asn	275	2
			Pro	276	2
Tyr	32	VH	Pro	276	2
			His	277	2
Ala	33	VH	Asn	266	2
			Leu	268	2
Ser	35	VH	Leu	268	2
Val	50	VH	Leu	268	2
			Thr	269	2
Gly	52	VH	Glu	273	2
			Thr	269	2
Ala	53	VH	Glu	273	2
			Pro	274	2
Val	54	VH	Glu	273	2

Tyr	58	VH	Pro	583	4
			Asp	571	4
			His	584	4
			Thr	269	2
			Gln	271	2
Asn	73	VH	Asn	315	2
Ser	74	VH	Asn	315	2
Trp	98	VH	Leu	268	2
			Lys	267	2
			Asn	266	2
Asp	100	VH	Ala	596	4
			Lys	597	4
			Pro	276	2
			His	277	2
Glu	101	VH	Lys	267	2
			Lys	597	4
Phe	103	VH	Leu	268	2

TABLA 12: Interacciones entre la cadena ligera de Fab de MOR09823 y HER3 de humano. Los residuos de VL de Fab se

numeran tomando como base su secuencia de aminoácido lineal (SEQ ID NO: 14). Los residuos de HER3 se numeran tomando como base NP_001973. Los residuos de HER3 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5Å de un átomo en el Fab de MOR09823.

MOR09823 Fab			HER3 de humano		
Residuo	**Número**	**Cadena**	**Residuo**	**Número**	**Dominio**
Gln	27	VL	Arg	611	4
			Glu	609	4
Gly	28	VL	Arg	611	4
			Pro	612	4
Ile	29	VL	Pro	612	4
Ser	30	VL	Pro	612	4
			Cys	613	4
			His	614	4
			Glu	615	4
Asn	31	VL	Glu	615	4
			Cys	613	4
Trp	32	VL	Lys	267	2
			Tyr	265	2

			Pro	612	4
			Cys	613	4
			Ile	600	4
			Lys	602	4
Tyr	49	VL	Lys	597	4
Gly	66	VL	Glu	615	4
Ser	67	VL	His	614	4
			Glu	615	4
Gln	89	VL	Leu	268	2
Tyr	91	VL	Lys	267	2
			Leu	268	2
			Phe	270	2
Ser	92	VL	Phe	270	2
			Lys	602	4
			Pro	612	4
Ser	93	VL	Phe	270	2
			Glu	609	4
Phe	94	VL	Phe	270	2
			Leu	268	2
			Gly	582	4

			Pro	583	4
Thr	96	VL	Leu	268	2

TABLA 13: Interacciones entre la cadena pesada de Fab de MOR09825 y HER3 de humano. Los residuos de VH de Fab se numeran tomando como base su secuencia de aminoácido lineal (SEQ ID NO: 51). Los residuos de HER3 se numeran tomando como base NP_001973. Los residuos de HER3 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5Å de un átomo en el Fab de MOR09825.

MOR09825 Fab			HER3 de humano		
Residuo	**Número**	**Cadena**	**Residuo**	**Número**	**Dominio**
Ser	30	VH	Asn	315	2
Ser	31	VH	Pro	274	2
			Pro	276	2
Tyr	32	VH	Pro	276	2
			His	277	2
Ala	33	VH	Asn	266	2
			Thr	269	2
Ser	35	VH	Leu	268	2
Trp	47	VH	Leu	268	2

Ala	50	VH	Leu	268	2
Asn	52	VH	Glu	273	2
			Gln	271	2
			Thr	269	2
Ser	53	VH	Glu	273	2
			Pro	274	2
Gln	54	VH	Glu	273	2
			Pro	274	2
Ser	57	VH	Gln	271	2
Tyr	59	VH	Pro	583	4
			Asp	571	4
			His	584	4
			Thr	269	2
			Gln	271	2
Asn	74	VH	Asn	315	2
Trp	99	VH	Leu	268	2
			Lys	267	2
			Asn	266	2
Asp	101	VH	Ala	596	4
			Lys	597	4

			Pro	276	2
			His	277	2
Glu	102	VH	Lys	267	2
			Lys	597	4
Phe	104	VH	Leu	268	2

TABLA 14: Interacciones entre la cadena ligera de Fab de MOR09825 y HER3 de humano. Los residuos de VL de Fab se numeran tomando como base su secuencia de aminoácido lineal (SEQ ID NO: 50). Los residuos de HER3 se numeran tomando como base NP_001973. Los residuos de HER3 mostrados tienen por lo menos un átomo dentro de 5Å de un átomo en el Fab de MOR09825.

MOR09825 Fab			**HER3 de humano**		
Residuo	**Número**	**Cadena**	**Residuo**	**Número**	**Dominio**
Gln	27	VL	Arg	611	4
Gly	28	VL	Arg	611	4
			Pro	612	4
Ile	29	VL	Pro	612	4
Ser	30	VL	Pro	612	4

			Cys	613	4
			His	614	4
			Glu	615	4
Asn	31	VL	Glu	615	4
			His	614	4
			Cys	613	4
Trp	32	VL	Lys	267	2
			Tyr	265	2
			Pro	612	4
			Cys	613	4
			Ile	600	4
			Lys	602	4
Tyr	49	VL	Lys	597	4
Gly	66	VL	Glu	615	4
Ser	67	VL	His	614	4
			Glu	615	4
Gln	89	VL	Leu	268	2

Tyr	91	VL	Lys	267	2
			Leu	268	2
			Phe	270	2
Ser	92	VL	Phe	270	2
			Lys	602	4
			Pro	612	4
			Arg	611	4
Ser	93	VL	Phe	270	2
			Glu	609	4
Phe	94	VL	Phe	270	2
			Gly	582	4
			Pro	583	4
Thr	96	VL	Leu	268	2

La inspección visual de las estructuras de cristal de MOR09823/MOR09825 resalta que los residuos Lys267 y Leu268 de HER3 forman interacciones múltiples con varias CDRs del anticuerpo lo que sugiere que éstos pueden ser importantes para la unión del anticuerpo. Por consiguiente, Lys267 y/o Leu268 se mutan a alanina, expresan y las proteínas recombinantes resultantes se purifican con

el fin de evaluar su impacto sobre la unión del anticuerpo. Las pruebas de unión ELISA indican que la mutación de cualquiera de Lys267 o Leu268 elimina la unión de MOR10703 a HER3 (Figura 5F) lo que sugiere que ambos residuos son una parte integral del epítopo de HER3 y por lo tanto apoyan las interacciones propuestas entre MOR09823/MOR09825 y HER3.

(viii) Inhibición de la señalización celular

Para determinar el efecto de los anticuerpos anti-HER3 sobre la actividad de HER3 dependiente del ligando se incuban células MCF7 con IgG antes de la estimulación con neuregulina. Las curvas de inhibición de ejemplo se ilustran en la Figura 6A y se presentan en forma resumida en la Tabla 15. También se estudia el efecto de los anticuerpos anti-HER3 sobre la activación de HER3 mediada por HER2 utilizando la línea celular SK-Br-3 amplificada con HER2 (Figura 6B y Tabla 15).

TABLA 15

CI_{50} de pHER3 y valores del grado de inhibición de IgG anti-HER3 en células MCF7, y SK-Br-3

MOR#	MCF7 pHER3		SK-Br-3 pHER3	
	CI_{50} (pM)	% de inhibición	CI_{50} (pM)	% de inhibición
09823	181	89	56	59
09824	103	91	110	64
09825	399	80	169	66

09974	3066	69	1928	67
10701	n.d.	n.d.	370	74
10702	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
10703	333	80	167	69
12609	5	86	241	71
12610	126	84	192	75

Para determinar si la inhibición de la actividad de HER3 impacta Akt de señalización celular corriente abajo, también se mide la fosforilación en células amplificadas con HER2 después del tratamiento con anticuerpos anti-HER3 (véase Figura 7 y Tabla 16).

TABLA 16

CI_{50} de pAkt (S^{473}) y valores del grado de inhibición de IgG anti-HER3 en células SK-Br-3 BT-474 y MCF7

MOR#	**SK-Br-3 pAkt**		**BT-474 pAkt**	**MCF7 pAkt**	
	CI_{50} (pM)	% de inhibición	% de inhibición	CI_{50} (pM)	% de inhibición
09823	55	92	57	n.d.	n.d.
09824	62	93	46	n.d.	n.d.
09825	156	91	69	294	79
09974	814	85	n.d.	n.d.	n.d.

10701	n.d.	n.d.	59	n.d.	n.d.
10702	n.d.	n.d.	55	n.d.	n.d.
10703	70	89	62	449	79

En resumen, cada uno de MOR09823, MOR09824, MOR09825, MOR09974, MOR10701, MOR10702 MOR10703, MOR12609 y MOR12610 es capaz de inhibir la actividad de HER3 celular tanto en una manera dependiente del ligando como en una manera independiente del ligando.

(ix) Inhibición de proliferación

Debido a que MOR09823, MOR09824, MOR09825, MOR09974, MOR10701, MOR10702 y MOR10703 inhiben todos la actividad de HER3 y la señalización corriente abajo, éstos se analizan respecto a su capacidad para bloquear el crecimiento celular in vitro dependiente e independiente del ligando (Los datos de ejemplo se muestran en la Figura 8 y se presentan en forma resumida en la Tabla 17). Todos los anticuerpos anti-HER3 analizados fueron inhibidores efectivos de la proliferación celular.

TABLA 17

Inhibición de proliferación después de tratamiento con 10 µg/ml de IgG anti-HER3 en células SK-Br-3, BT-474 y MCF7.

MOR#	**% de Inhibición**		
	SK-Br-3	BT-474	MCF7

09823	39	39.8	82
09824	33	36.8	82
09825	41	37.2	63
09974	35	n.d.	20
10701	n.d.	43.6	n.d.
10702	n.d.	43.8	n.d.
10703	35	41.6	81

(x) Evaluación del bloqueo del ligando

Se analiza la capacidad de los anticuerpos anti-HER3 descritos para bloquear la unión al ligando examinando la unión de neuregulina células MCF7 previamente tratadas con cualquiera de MOR09823 o MOR09825. La presencia de cualquiera de MOR09823 o MOR09825 no tuvo efecto significativo sobre la capacidad de neuregulina para unirse a células MCF7 mientras que el control positivo utilizado en el experimento (Mab3481) puedo interferir profundamente con la unión de neuregulina (véase Figura 9). Estos resultados son consistentes con la estructura de cristal ya que MOR09823 interactúa con los dominios 2 y 4 aunque se tiene la hipótesis que los puntos de contacto principales para la interacción de HER3 con neuregulina están principalmente agrupados dentro de los dominios 1 y 3. Dado que neuregulina puede unirse a la conformación inactiva de HER3 (Kani et al., (2005) Biochemistry 44: 15842-15857) es probable que MOR09823 y MOR09825 funcionen

evitando los reacomodos de dominio de HER3 necesarios para la señalización o interfiriendo con la dimerización del receptor.

(xi) Evaluación (bioquímica) el bloqueo del ligando

Para explorar si MOR09823 y neuregulina pueden o no ligar a HER3 en forma concurrente, se establece una prueba bioquímica utilizando tecnología Biacore™. Los análisis de interacción se efectúan capturando neuregulina conjugada con biotina sobre la superficie de un chip detector Biacore™ CAP (GE Healthcare) utilizando un estuche “Biotin CAPture” (GE Healthcare). Los complejos de HER3 se generan incubando HER3-Fc de humano con concentraciones crecientes de cualquiera de MOR09823, 105.5 (Thermo Scientific) o IgG de humano. Los complejos HER3/anticuerpo preformados se inyectan sobre las superficies de referencia y activa y se observa la interacción de HER3 con neuregulina.

La IgG de control no tiene efecto sobre la formación del complejo HER3/neuregulina mientras que se observa que 105.5 inhibe de manera significativa la capacidad de HER3 para ligar a neuregulina lo que confirma su descripción como un anticuerpo bloqueador del ligando (Figura 10). En contraste los complejos HER3/MOR09823 fueron capaces de ligar a neuregulina lo que demuestra que MOR09823 no evita la unión al ligando. Como un aspecto interesante, se observó de manera exclusiva un incremento dependiente de la dosis en los valores de UR cuando se inyectaron

los complejos MOR09823/HER3. Estos datos indican que se genera complejo trimérico que contiene neuregulina, HER3 y MOR09823 sobre la superficie del chip. La capacidad de formarse de este complejo trimérico es predicha por la estructura de cristal de HER3/MOR09823 ya que la unión de MOR09823 no ocluye el sitio de unión a ligando de HER3 lo que sugiere que las uniones de neuregulina y MOR09823 no son mutuamente excluyentes.

En otra modalidad, el anticuerpo o fragmento del mismo se une tanto al dominio 2 como al dominio 4 de HER3 y sin bloquearla unión concurrente de un ligando de HER3 tal como neuregulina. Aunque no se requiere proveer una teoría, es posible que el anticuerpo o fragmento del mismo que se une tanto al dominio 2 como al dominio 4 de HER3, mantenga a HER3 en una conformación inactiva sin bloqueo del sitio de unión a ligando en HER3. Por lo tanto un ligando de HER3 (por ejemplo, neuregulina) se puede unir a HER3 al mismo tiempo que el anticuerpo.

Los anticuerpos de la invención o fragmentos del mismo inhiben tanto la activación dependiente del ligando como la activación independiente de ligando de HER3 sin evitar la unión de ligando. Esto se considera conveniente por las siguientes razones:

(i) El anticuerpo terapéutico podría tener utilidad clínica en un amplio espectro de tumores que es la de un anticuerpo que elige como blanco un mecanismo individual de activación de HER3 (es decir dependiente del ligando o independiente del ligando) ya que tipos distintos de tumores son controlados por cada mecanismo.

(ii) El anticuerpo terapéutico podría ser eficaz en tipos de tumores en los cuales están implicados simultáneamente ambos mecanismos de activación de HER3. Un anticuerpo que elige como blanco un mecanismo individual de activación de HER3 (es decir dependiente del ligando o independiente del ligando) podría desplegar poca o ninguna eficacia en estos tipos de tumor

(iii) La eficacia de un anticuerpo que inhibe la activación dependiente del ligando de HER3 sin evitar la unión al ligando tendría menos probabilidad de ser afectado de manera adversa por concentraciones crecientes del ligando. Esto se traduciría ya sea en eficacia incrementada en un tipo de tumor controlado por concentraciones muy altas de ligando de HER3 o una susceptibilidad de resistencia a fármaco reducida en donde la resistencia es mediada por regulación positiva de los ligandos de HER3.

(iv) Un anticuerpo que inhiba la activación de HER3 mediante estabilización de la forma inactiva sería menos propenso a resistencia a fármaco controlada por mecanismos alternativos de activación de HER3.

Por consiguiente, los anticuerpos de la invención se pueden utilizar para tratar condiciones en las cuales los anticuerpos terapéuticos existentes son clínicamente inefectivos.

(xii) Inhibición in vivo de actividad de HER3 y efecto sobre el crecimiento del tumor

Para determinar la actividad *in vivo* de los anticuerpos anti-

HER3 descritos, se prueba MOR09823 en modelos tanto de tumor BxPC-3 como de tumor BT-474. Se demuestra que MOR09823 inhibe la actividad de HER3 como queda demostrado por una reducción significativa en los niveles de pHER3 del tumor (Figura 11). La señalización corriente debajo de HER3 es inhibida en forma similar como se demuestra mediante niveles reducidos de pAkt tanto en BxPC-3 como en BT-474 (Figura 11). En un estudio de eficacia de BT-474 controlado por HER2, el tratamiento repetido con MOR10701 produce un 74% de inhibición del crecimiento del tumor (véase Figura 12A) mientras que MOR10703 produce 83% de inhibición. En el modelo de crecimiento de tumor BxPC3, tanto MOR10701 como MOR10703 inhibieron de manera muy efectiva el crecimiento de tumor controlado por ligando (véase Figura 13).

(xiii) Combinaciones de fármaco in vitro e impacto sobre el crecimiento celular

Debido a que el crecimiento de célula tumoral es frecuentemente controlado por rutas de señalización múltiples los inventores evaluaron si las combinaciones de MOR09823 o MOR10703 con varios agentes dirigidos podría ser o no de beneficio para bloquear la proliferación celular. Los agentes dirigidos elegidos inhiben principalmente HER2 (trastuzumab, lapatinib) EGFR (cetuximab, erlotinib), PI3K/mTOR (BEZ235), PI3K (BKM120), PIK3CA (BYL719) y mTOR (RAD001) ya que estos objetivos están comúnmente activados en los tumores humanos. El análisis de

isobolograma (véase Figura 14) indica que MOR09823 y MOR10703 despliegan combinaciones de fármaco sinergistas con trastuzumab, lapatinib, erlotinib, cetuximab, BEZ235, BKM120, BYL719 y RAD001. Estos datos sugieren que la inhibición de la señalización de HER3 es de beneficio particular para inhibidores que eligen como blanco las tirosina cinasas de receptor o la ruta de señalización de PI3K.

(xiv) Combinaciones de fármaco y MOR10703 in vivo

Debido a la inhibición de HER3 combinada con agentes dirigidos a tirosina cinasa de receptor *in vitro* , los inventores evaluaron el impacto de cualquiera de MOR10701 o MOR10703 en combinación con trastuzumab y erlotinib *in vivo*. En xenoinjertos de BT-474 (véase Figura 15A), la combinación de cualquiera de MOR10701 o MOR10703 (20 mg/kg) con una dosis sub-óptima de trastuzumab (1 mg/kg) fue suficiente para inducir regresiones de tumor (% de T/C= -50 y -37 respectivamente). En xenoinjertos de L3.3 pancreáticos, la combinación de MOR10703 (20 mg/kg) con erlotinib (50 mg/kg) diariamente dio como resultado estasis del tumor (% de T/C= 3, véase Figura 15B). En ambos modelos, la combinación de dos fármacos fue significativamente más eficaz que cualquier fármaco sólo apoyando por lo tanto el descubrimiento anterior *in vitro* del beneficio de combina anticuerpos dirigidos a HER3 con agentes dirigidos a ErbB.

En resumen, la capacidad única de esta familia de anticuerpos para estabilizar la conformación inactiva de HER3 da como resultado

eficacia significativa in vivo en modelos en los cuales HER3 es activada ya sea en una manera dependiente del ligando o en una manera independiente del ligando. Asimismo, la inhibición de HER3 por esta familia de anticuerpos parece ser benéfica en combinación con una amplia variedad de terapias dirigidas.

Incorporación para referencia

Todas las referencias citadas en la presente solicitud, incluyendo patentes, solicitudes de patente, artículos, libros de texto, y similares, y las referencias citadas en los mismos, hasta el grado en que estos no hayan sido incorporados, quedan incorporados para referencia en la presente solicitud en su totalidad.

Equivalentes

La anterior descripción escrita se considera suficiente para permitir que el experto en la técnica practique la invención. La descripción anterior y los ejemplos presentan en detalle ciertas modalidades preferidas de la invención y describen el mejor modo contemplado por los inventores. Se apreciará, sin embargo, que no importa qué tan detallada aparezca la descripción en el texto, la invención se puede practicar en muchas formas y la invención debe ser considerada de conformidad con las reivindicaciones anexas y cualesquiera equivalentes de las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que se enlaza a un estado inactivo de un receptor HER, en donde el anticuerpo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando.

2. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER en un estado inactivo.

3. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando.

4. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 3, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al estado inactivo del receptor HER.

5. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 4, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER en el estado inactivo.

6. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 2, en donde el receptor HER se selecciona a partir del grupo que consiste en HER1, HER2, HER3 y HER4.

7. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la

reivindicación 3, en donde el anticuerpo se selecciona a partir del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, y un anticuerpo sintético.

8. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER, en donde el enlace del anticuerpo estabiliza el receptor HER en un estado inactivo, y en donde se puede enlazar un ligando de HER de una manera concurrente a un sitio de enlace de ligando sobre el receptor HER.

9. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 8, en donde el enlace del ligando de HER al sitio de enlace de ligando fracasa para inducir un cambio conformacional en el receptor HER hasta un estado activo.

10. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 8, en donde el enlace del ligando de HER al sitio de enlace de ligando fracasa para activar la transducción de señales.

11. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 8, en donde el ligando de HER se selecciona a partir del grupo que consiste en neurregulina 1 (NRG), neurregulina 2, neurregulina 3, neurregulina 4, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, epirregulina, factor de crecimiento epidérmico, anfirregulina, y factor de crecimiento

transformante-alfa.

12. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER, en donde el enlace del anticuerpo estabiliza el receptor HER en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER fracasa para dimerizarse con un co-receptor para formar un complejo de receptor-receptor.

13. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 12, en donde el fracaso para formar un complejo de receptor-receptor impide la activación de la transducción de señales.

14. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 12, en donde la transducción de señales es la transducción de señales independiente del ligando.

15. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 12, en donde la transducción de señales es la transducción de señales dependiente del ligando.

16. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que se enlaza a una conformación inactiva de un receptor HER3, en donde el anticuerpo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando.

17. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 16, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo.

18. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que

reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando.

19. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 18, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al estado inactivo del receptor HER3.

20. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 18, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en el estado inactivo.

21. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 18, en donde el anticuerpo se selecciona a partir del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, y un anticuerpo sintético.

22. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, en donde el enlace del anticuerpo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo, y en donde se puede enlazar un ligando de HER3 de una manera concurrente a un sitio de enlace de ligando sobre el receptor HER3.

23. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 22, en donde el enlace del ligando de HER3 al sitio de enlace de ligando fracasa para inducir un cambio conformacional en el receptor HER3 hasta un estado activo.

24. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 22, en donde el enlace del ligando de HER3 al sitio de enlace de ligando fracasa para activar la transducción de señales.

25. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 22, en donde el ligando de HER3 se selecciona a partir del grupo que consiste en neurregulina 1 (NRG), neurregulina 2, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, y epirregulina.

26. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando.

27. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 26, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al estado inactivo del receptor HER3.

28. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 27, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo.

29. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que se enlaza a un epítopo conformacional del receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo se enlaza al receptor HER3 inactivo, y en donde el anticuerpo o el fragmento bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando.

30. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 28, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo.

31. El anticuerpo aislado de la reivindicación 29, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos 265-277, 315 (del dominio 2), 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4), o un subconjunto de los mismos.

32. El anticuerpo aislado de la reivindicación 29, en donde la VH del anticuerpo o del fragmento del mismo se enlaza a cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597.

33. El anticuerpo aislado de la reivindicación 29, en donde la VL del anticuerpo o del fragmento del mismo se enlaza a cuando menos uno de los siguientes residuos de HER3: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615.

34. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional del primer receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del primer receptor HER, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al primer receptor HER en ausencia de un ligando de receptor HER reduce la formación de un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER independiente del ligando en una célula que exprese el primer receptor HER y el segundo receptor HER.

35. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 34, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el primer receptor HER en un estado inactivo, de tal manera que el primer receptor HER fracasa para dimerizarse con el segundo receptor HER para formar un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER.

36. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 35, en donde el fracaso para formar un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER impide la activación de la transducción de señales.

37. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 35, en donde el primer HER se selecciona a partir del grupo que consiste en HER1, HER2, HER3, y HER4.

38. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 35, en donde el segundo HER se selecciona a partir del grupo que consiste en HER1, HER2, HER3, y HER4.

39. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al receptor HER3 en ausencia de un ligando de HER3 reduce la formación de un complejo de proteína de HER2-HER3 independiente del ligando en una célula que exprese HER2 y HER3.

40. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 39, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER3 fracasa para dimerizarse con el receptor HER2 para formar un complejo de proteína de HER2-HER3.

41. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 40, en donde el fracaso para formar un complejo de proteína de HER2-HER3 impide la activación de la transducción de señales.

42. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional del primer receptor HER, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del primer receptor HER, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al primer receptor HER en la presencia de un ligando de HER reduce la formación de un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER dependiente del ligando en una célula que

exprese el primer receptor HER y el segundo receptor HER.

43. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 42, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el primer receptor HER en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER fracasa para dimerizarse con el segundo receptor HER en la presencia de un primer ligando de HER para formar un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER.

44. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 43, en donde el fracaso para formar un complejo de proteína de primer receptor HER-segundo receptor HER impide la activación de la transducción de señales.

45. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 42, en donde el ligando de HER se selecciona a partir del grupo que consiste en neurregulina 1 (NRG), neurregulina 2, neurregulina 3, neurregulina 4, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, epirregulina, factor de crecimiento epidérmico, anfirregulina, y factor de crecimiento transformante-alfa.

46. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 42, en donde el primer HER se selecciona a partir del grupo que consiste en HER1, HER2, HER3, y HER4.

47. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 42, en donde el segundo HER se selecciona a partir del grupo que consiste en HER1, HER2, HER3, y HER4.

48. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, en donde el enlace del anticuerpo o del fragmento del mismo al receptor HER3 en la presencia de un ligando de HER3 reduce la formación de un complejo de proteína de HER2-HER3 dependiente del ligando en una célula que exprese HER2 y HER3.

49. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 48, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo estabiliza el receptor HER3 en un estado inactivo, de tal manera que el receptor HER3 fracasa para dimerizarse con el receptor HER2 en la presencia de un ligando de HER3 para formar un complejo de proteína de HER2-HER3.

50. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 49, en donde el fracaso para formar un complejo de proteína de HER2-HER3 impide la activación de la transducción de señales.

51. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 48, en donde el ligando se selecciona a partir del grupo que consiste en neurregulina 1 (NRG), neurregulina 2, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico que se enlaza a heparina, y epirregulina.

52. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER3, en donde

el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo inhibe la fosforilación de HER3, como se evalúa mediante el ensayo de fosforilación independiente del ligando de HER3.

53. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 52, en donde el ensayo de fosforilación independiente del ligando de HER3 utiliza células amplificadas por HER2, en donde las células amplificadas por HER2 son células SK-Br-3.

54. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo que reconoce un epítopo conformacional de un receptor HER3, en donde el epítopo conformacional comprende los residuos de aminoácidos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, y en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo inhibe la fosforilación de HER3, como se evalúa mediante el ensayo de fosforilación dependiente del ligando de HER3.

55. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 54, en donde el ensayo de fosforilación dependiente del ligando de HER3 utiliza células MCF7 estimuladas en la presencia de neurregulina (NRG).

56. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para un receptor HER3, que tiene una disociación (K_D) de cuando menos 1 x 10^7 M^{-1}, 10^8 M^{-1}, 10^9 M^{-1}, 10^{10} M^{-1}, 10^{11} M^{-1}, 10^{12} M^{-1}, 10^{13} M^{-1}.

57. El anticuerpo aislado o el fragmento del mismo de la reivindicación 56, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo

inhibe la fosforilación de HER3, como se mide mediante un ensayo de fosforilación *in vitro* seleccionado a partir del grupo que consiste en fosfo-HER3 y fosfo-Akt.

58. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, que compite cruzadamente con un anticuerpo descrito en la Tabla 1.

59. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, que se enlaza al mismo epítopo conformacional que un anticuerpo descrito en la Tabla 1.

60. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo se selecciona a partir del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de una sola cadena, un Fab, y un scFv.

61. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano.

62. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada humana y una región constante de cadena ligera humana.

63. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo o el fragmento se enlaza tanto al HER3 humano como al HER3 de cinomolgo.

64. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo o el fragmento es un isotipo de IgG.

65. El anticuerpo aislado o fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anticuerpo comprende una estructura en donde se han sustituido aminoácidos en la estructura del anticuerpo a partir de las secuencias VH o VL de la línea germinal humana respectivas.

66. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, el cual comprende 1, 2, 3, 4, 5, o 6 regiones determinantes de complementariedad (CDRs) calculadas por Kabat o Chotia de cualquiera de los anticuerpos de la Tabla 1.

67. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, el cual comprende una CDR3 de cadena pesada seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 256, SEQ ID NO: 274, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 310, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 346, y SEQ ID NO: 364.

68. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende

la SEQ ID NO: 15 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 14, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

69. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 33 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 32, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

70. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 51 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 50, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

71. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 69 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 68, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

72. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 87 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 86, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

73. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende

la SEQ ID NO: 105 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 104, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

74. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 123 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 122, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

75. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 141 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 140, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

76. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 159 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 158, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

77. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 177 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 176, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

78. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende

la SEQ ID NO: 195 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 194, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

79. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 213 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 212, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

80. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 231 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 230, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

81. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 249 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 248, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

82. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 267 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 266, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

83. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende

la SEQ ID NO: 285 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 284, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

84. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 303 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 302, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

85. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 321 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 320, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

86. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 339 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 338, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

87. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende la SEQ ID NO: 357 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 356, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

88. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3, cuyo anticuerpo comprende una VH que comprende

la SEQ ID NO: 375 y una VL que comprende la SEQ ID NO: 374, o una secuencia de aminoácidos con el 97 al 99 por ciento de identidad con las mismas.

89 . Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una secuencia de cadena pesada variable que tiene la SEQ ID NO: 493.

90. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una secuencia de cadena ligera variable que tiene la SEQ ID NO: 494.

91. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una secuencia de cadena pesada variable que tiene la SEQ ID NO: 493 y una secuencia de cadena ligera variable que tiene la SEQ ID NO: 494.

92. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo para el receptor HER3 con una región variable de cadena pesada variante que comprende las CDR1, CDR2, y CDR3, en donde la variante tiene cuando menos de uno a cuatro cambios de aminoácidos en una de las CDR1, CDR2, o CDR3.

93. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 2; CDR2 de la SEQ ID NO: 3; CDR3 de la SEQ ID NO: 4; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 5; CDR2 de la SEQ ID NO: 6; y CDR3 de la SEQ ID NO: 7.

94. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ

ID NO: 20; CDR2 de la SEQ ID NO: 21; CDR3 de la SEQ ID NO: 22; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 23; CDR2 de la SEQ ID NO: 24; y CDR3 de la SEQ ID NO: 25.

95. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 38; CDR2 de la SEQ ID NO: 39; CDR3 de la SEQ ID NO: 40; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 41; CDR2 de la SEQ ID NO: 42; y CDR3 de la SEQ ID NO: 43.

96. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 56; CDR2 de la SEQ ID NO: 57; CDR3 de la SEQ ID NO: 58; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 59; CDR2 de la SEQ ID NO: 60; y CDR3 de la SEQ ID NO: 61.

97. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 74; CDR2 de la SEQ ID NO: 75; CDR3 de la SEQ ID NO: 76; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 77; CDR2 de la SEQ ID NO: 78; y CDR3 de la SEQ ID NO: 79.

98. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 92; CDR2 de la SEQ ID NO: 93; CDR3 de la SEQ ID NO: 94; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 95; CDR2 de la SEQ ID NO: 96; y CDR3 de la SEQ ID NO: 97.

99. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ

ID NO: 110; CDR2 de la SEQ ID NO: 111; CDR3 de la SEQ ID NO: 112; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 113; CDR2 de la SEQ ID NO: 114; y CDR3 de la SEQ ID NO: 115.

100. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 128; CDR2 de la SEQ ID NO: 129; CDR3 de la SEQ ID NO: 130; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 131; CDR2 de la SEQ ID NO: 132; y CDR3 de la SEQ ID NO: 133.

101. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 146; CDR2 de la SEQ ID NO: 147; CDR3 de la SEQ ID NO: 148; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 149; CDR2 de la SEQ ID NO: 150; y CDR3 de la SEQ ID NO: 151.

102. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 164; CDR2 de la SEQ ID NO: 165; CDR3 de la SEQ ID NO: 166; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 167; CDR2 de la SEQ ID NO: 168; y CDR3 de la SEQ ID NO: 169.

103. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 182; CDR2 de la SEQ ID NO: 183; CDR3 de la SEQ ID NO: 184; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 185; CDR2 de la SEQ ID NO: 186; y CDR3 de la SEQ ID NO: 187.

104. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ

ID NO: 200; CDR2 de la SEQ ID NO: 201; CDR3 de la SEQ ID NO: 202; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 203; CDR2 de la SEQ ID NO: 204; y CDR3 de la SEQ ID NO: 205.

105. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 218; CDR2 de la SEQ ID NO: 219; CDR3 de la SEQ ID NO: 220; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 221; CDR2 de la SEQ ID NO: 222; y CDR3 de la SEQ ID NO: 223.

106. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 236; CDR2 de la SEQ ID NO: 237; CDR3 de la SEQ ID NO: 238; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 239; CDR2 de la SEQ ID NO: 240; y CDR3 de la SEQ ID NO: 241.

107. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 254; CDR2 de la SEQ ID NO: 255; CDR3 de la SEQ ID NO: 256; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 257; CDR2 de la SEQ ID NO: 258; y CDR3 de la SEQ ID NO: 259.

108. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 272; CDR2 de la SEQ ID NO: 273; CDR3 de la SEQ ID NO: 274; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 275; CDR2 de la SEQ ID NO: 276; y CDR3 de la SEQ ID NO: 277.

109. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ

ID NO: 290; CDR2 de la SEQ ID NO: 291; CDR3 de la SEQ ID NO: 292; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 293; CDR2 de la SEQ ID NO: 294; y CDR3 de la SEQ ID NO: 295.

110. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 308; CDR2 de la SEQ ID NO: 309; CDR3 de la SEQ ID NO: 310; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 311; CDR2 de la SEQ ID NO: 312; y CDR3 de la SEQ ID NO: 313.

111. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 326; CDR2 de la SEQ ID NO: 327; CDR3 de la SEQ ID NO: 328; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 329; CDR2 de la SEQ ID NO: 330; y CDR3 de la SEQ ID NO: 331.

112. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 344; CDR2 de la SEQ ID NO: 345; CDR3 de la SEQ ID NO: 346; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 347; CDR2 de la SEQ ID NO: 348; y CDR3 de la SEQ ID NO: 349.

113. Un anticuerpo aislado o un fragmento del mismo, el cual comprende una región variable de cadena pesada CDR1 de la SEQ ID NO: 362; CDR2 de la SEQ ID NO: 363; CDR3 de la SEQ ID NO: 364; una región variable de cadena ligera CDR1 de la SEQ ID NO: 365; CDR2 de la SEQ ID NO: 366; y CDR3 de la SEQ ID NO: 367.

114. Un fragmento de un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se enlaza a HER3 seleccionado a

partir del grupo que consiste en: Fab, $F(ab_2)$', $F(ab)_2$', scFv, VHH, VH, VL, dAbs.

115. Una composición farmacéutica, la cual comprende un anticuerpo o un fragmento del mismo seleccionado a partir de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

116. La composición farmacéutica de la reivindicación 115, la cual comprende además un agente terapéutico adicional.

117. La composición farmacéutica de la reivindicación 116, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona a partir del grupo que consiste en un inhibidor de HER1, un inhibidor de HER2, un inhibidor de HER3, un inhibidor de HER4, un inhibidor de mTOR y un inhibidor de cinasa PI3.

118. La composición farmacéutica de la reivindicación 117, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de HER1 seleccionado a partir del grupo que consiste en Matuzumab (EMD72000), Erbitux®/Cetuximab, Vectibix®/Panitumumab, mAb 806, Nimotuzumab, Iressa®/Gefitinib, CI-1033 (PD183805), Lapatinib (GW-572016), Tykerb®/Ditosilato de Lapatinib, Tarceva®/Erlotinib HCL (OSI-774), PKI-166, y Tovok®; un inhibidor de HER2 seleccionado a partir del grupo que consiste en Pertuzumab, Trastuzumab, MM-111, neratinib, lapatinib o Ditosilato de Lapatinib /Tykerb®; un inhibidor de HER3 seleccionado a partir del grupo que consiste en MM-121, MM-111, IB4C3, 2DID12 (U3 Pharma AG), AMG888 (Amgen), AV-203(Aveo), MEHD7945A (Genentech), y

moléculas pequeñas que inhiben HER3; y un inhibidor de HER4.

119. La composición farmacéutica de la reivindicación 117, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de mTOR seleccionado a partir del grupo que consiste en Temsirolimus/ Torisel®, ridaforolimus/Deforolimus, AP23573, MK8669, everolimus/ Affinitor® .

120. La composición farmacéutica de la reivindicación 117, en donde el agente terapéutico adicional es un inhibidor de cinasa PI3 seleccionado a partir del grupo que consiste en GDC 0941, BEZ235, BMK120 y BYL719.

121. Un método para el tratamiento de un cáncer, el cual comprende seleccionar un sujeto que tenga un cáncer que exprese HER3, administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que comprenda un anticuerpo o un fragmento del mismo seleccionado a partir de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

122. El método de la reivindicación 121, en donde el sujeto es un ser humano.

123. Un método para el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de señalización de HER, el cual comprende seleccionar un sujeto que tenga un cáncer que exprese HER3, administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición que comprenda un anticuerpo o un fragmento del mismo seleccionado a partir de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer de mama,

cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal, y melanoma.

124. El método de la reivindicación 123, en donde el cáncer mencionado es cáncer de mama.

125. Un método para el tratamiento de un cáncer, el cual comprende seleccionar un sujeto que tenga un cáncer que exprese HER3, administrar a este sujeto una cantidad efectiva de una composición que comprenda una combinación de anticuerpos o fragmentos de los mismos que se dan a conocer en la Tabla 1 que se enlacen a HER3.

126. Un método para el tratamiento de un cáncer, el cual comprende seleccionar un sujeto que tenga un cáncer que exprese HER3, administrar a este sujeto una cantidad efectiva de una composición que comprenda un anticuerpo o un fragmento del mismo que se enlace a HER3 e inhiba la transducción de señales dependiente del ligando de HER3 y la transducción de señales independiente del ligando de HER3.

127. Un anticuerpo o un fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para utilizarse como un

medicamento.

128. Un anticuerpo o un fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3, seleccionado a partir del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal, y melanoma.

129. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 15 y la VL de la SEQ ID NO: 14, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

130. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 33 y la VL de la SEQ ID NO: 32, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

131. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 51 y la

VL de la SEQ ID NO: 50, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

132. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 69 y la VL de la SEQ ID NO: 68, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

133. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 87 y la VL de la SEQ ID NO: 86, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

134. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 105 y la VL de la SEQ ID NO: 104, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

135. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 123 y la VL de la SEQ ID NO: 122, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

136. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 141 y la

VL de la SEQ ID NO: 140, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

137. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 151 y la VL de la SEQ ID NO: 158, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

138. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 177 y la VL de la SEQ ID NO: 176, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

139. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 195 y la VL de la SEQ ID NO: 194, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

140. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 213 y la VL de la SEQ ID NO: 212, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

141. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 231 y la

VL de la SEQ ID NO: 230, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

142. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 249 y la VL de la SEQ ID NO: 248, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

143. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 267 y la VL de la SEQ ID NO: 266, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

144. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 285 y la VL de la SEQ ID NO: 284, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

145. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 303 y la VL de la SEQ ID NO: 302, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

146. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 321 y la

VL de la SEQ ID NO: 320, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

147. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 339 y la VL de la SEQ ID NO: 338, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

148. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 357 y la VL de la SEQ ID NO: 356, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

149. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 375 y la VL de la SEQ ID NO: 374, para utilizarse en el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3.

150. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 15 y la VL de la SEQ ID NO: 14, para utilizarse como un medicamento.

151. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 33 y la VL de la SEQ ID NO: 32, para utilizarse como un medicamento.

152. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 51 y la VL de la SEQ ID NO: 50, para utilizarse como un medicamento.

153. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 69 y la VL de la SEQ ID NO: 68, para utilizarse como un medicamento.

154. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 87 y la VL de la SEQ ID NO: 86, para utilizarse como un medicamento.

155. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 105 y la VL de la SEQ ID NO: 104, para utilizarse como un medicamento.

156. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 123 y la VL de la SEQ ID NO: 122, para utilizarse como un medicamento.

157. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 141 y la VL de la SEQ ID NO: 140, para utilizarse como un medicamento.

158. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 159 y la VL de la SEQ ID NO: 158, para utilizarse como un medicamento.

159. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 177 y la VL de la SEQ ID NO: 176, para utilizarse como un medicamento.

160. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 195 y la VL de la SEQ ID NO: 194, para utilizarse como un medicamento.

161. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 213 y la VL de la SEQ ID NO: 212, para utilizarse como un medicamento.

162. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 231 y la VL de la SEQ ID NO: 230, para utilizarse como un medicamento.

163. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 249 y la VL de la SEQ ID NO: 248, para utilizarse como un medicamento.

164. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 267 y la VL de la SEQ ID NO: 266, para utilizarse como un medicamento.

165. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 285 y la

VL de la SEQ ID NO: 284, para utilizarse como un medicamento.

166. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 303 y la VL de la SEQ ID NO: 302, para utilizarse como un medicamento.

167. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 321 y la VL de la SEQ ID NO: 320, para utilizarse como un medicamento.

168. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 339 y la VL de la SEQ ID NO: 338, para utilizarse como un medicamento.

169. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 357 y la VL de la SEQ ID NO: 356, para utilizarse como un medicamento.

170. Un anticuerpo que tiene la VH de la SEQ ID NO: 375 y la VL de la SEQ ID NO: 374, para utilizarse como un medicamento.

171. El uso de un anticuerpo o de un fragmento del mismo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un cáncer mediado por una senda de transducción de señales dependiente del ligando de HER3 o una senda de transducción de señales independiente del ligando de HER3, seleccionado a partir del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer colo-rectal, cáncer de pulmón, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, osteosarcoma, carcinoma de células escamosas, tumores de vaina de nervios periféricos, schwannoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, glioblastoma, sarcoma de células claras de tejido blando, mesotelioma maligno, neurofibromatosis, cáncer renal, y melanoma.

RESUMEN

La presente invención se refiere a anticuerpos o fragmentos de los mismos que se dirigen a un epítopo conformacional de un receptor HER. En particular, la invención se refiere a anticuerpos o fragmentos de los mismos que se dirigen a un epítopo conformacional del receptor HER3, y a composiciones y métodos de uso de los mismos.

* * * * *

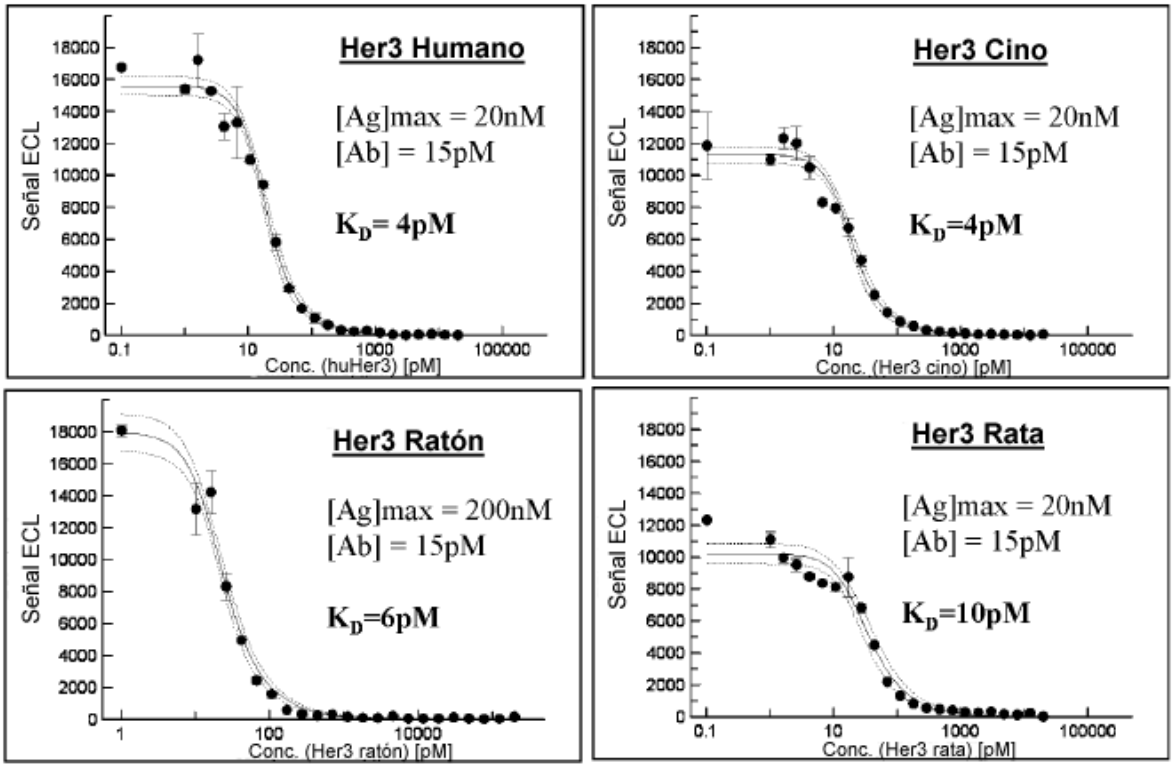

Her3 Humano
[Ag]max = 20nM
[Ab] = 15pM
K_D= 4pM
Señal ECL
Conc. (huHer3) [pM]
Her3 Cino
[Ag]max = 20nM
[Ab] = 15pM
K_D=4pM
Señal ECL
Conc. (Her3 cino) [pM]
Her3 Ratón
[Ag]max = 200nM
[Ab] = 15pM
K_D=6pM
Señal ECL
Conc. (Her3 ratón) [pM]
Her3 Rata
[Ag]max = 20nM
[Ab] = 15pM
K_D=10pM
Señal ECL
Conc. (Her3 rata) [pM]

FIG. 1

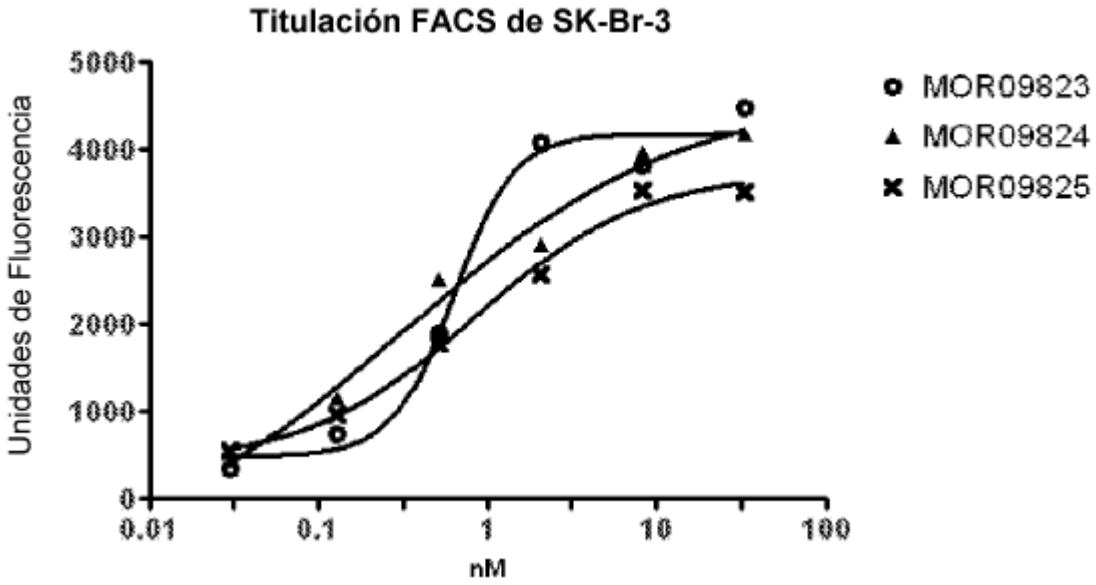

Titulación FACS de SK-Br-3
Unidades de Fluorescencia
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.01
0.1
1
10
100
nM
MOR09823
MOR09824
MOR09825

FIG. 2

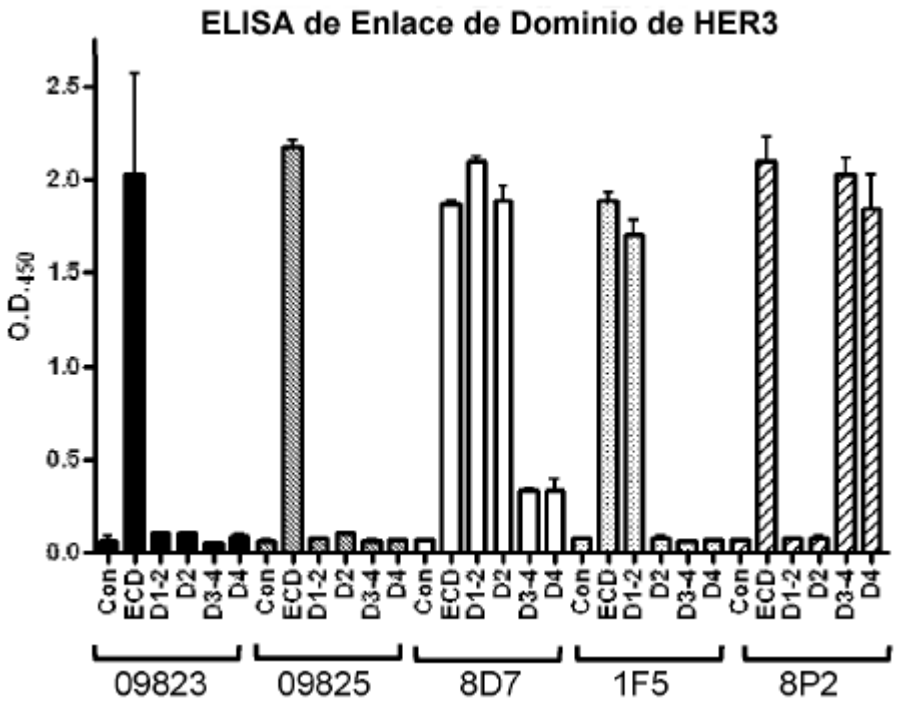

ELISA de Enlace de Dominio de HER3
O.D.450
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Con
ECD
D1-2
D2
D3-4
D4
09823
09825
8D7
1F5
8P2

FIG. 3


20 SEVGNSQAVC PGTLNGLSVT GDAENQYQTL YKLYERCEVV MGNLEIVLTG HNADLSFLQW IREVTGYVLV AMNEFSTLPL
100 PNLRVVRGTQ VYDGKFAIFV MLNYNTNSSH ALRQLRLTQL TEILSGGVYI EKNDKLCHMD TIDWRDIVRD RDAEIVVKDN
180 GRSCPPCHEV CKGRCWGPGS EDCQTLTKTI CAPQCNGHCF GPNPNQCCHD ECAGGCSGPQ DTDCFACRHF NDSGACVPRC
260 PQPLVYNKLT FQLEPNPHTK YQYGGVCVAS CPHNFVVDQT SCVRACPPDK MEVDKNGLKM CEPCGGLCPK ACEGTGSGSR
340 FQTVDSSNID GFVNCTKILG NLDFLITGLN GDPWHKIPAL DPEKLNVFRT VREITGYLNI QSWPPHMHNF SVFSNLTTIG
420 GRSLYNRGFS LLIMKNLNVT SLGFRSLKEI SAGRIYISAN RQLCYHHSLN WTKVLRGPTE ERLDIKHNRP RRDCVAEGKV
500 CDPLCSSGGC WGPGPGQCLS CRNYSRGGVC VTHCNFLNGE PREFAHEAEC FSCHPECQPM EGTATCNGSG SDTCAQCAHF
580 RDGPHCVSSC PHGVLGAKGP IYKYPDVQNE CRPCHENCTQ GCKGPELQDC LGQTLVLIGK TEFRHDS

FIG. 4A

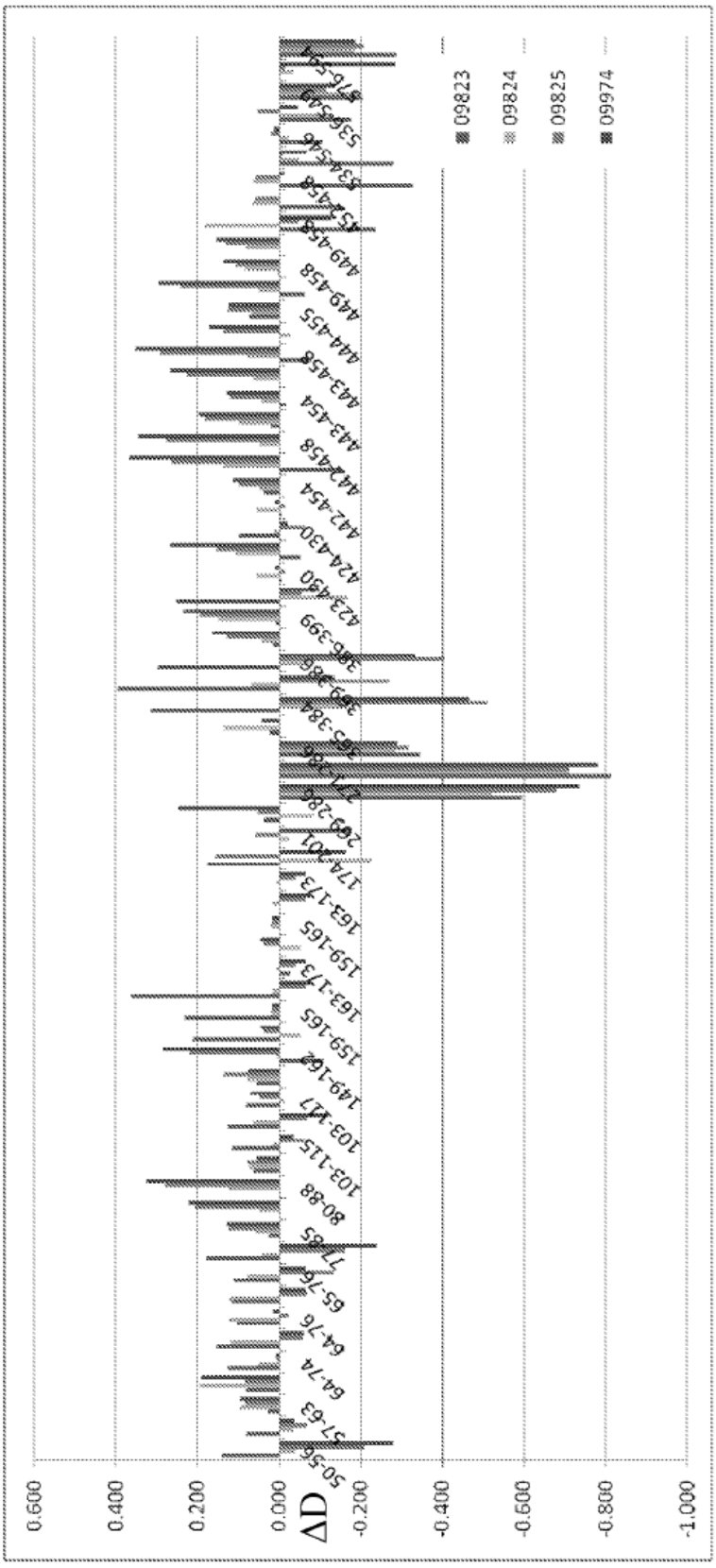

ΔD [HER3: Fab] vs HER3
ΔD
0.600
0.400
0.200
0.000
-0.200
-0.400
-0.600
-0.800
-1.000
09823
09824
09825
09974

FIG. 4B

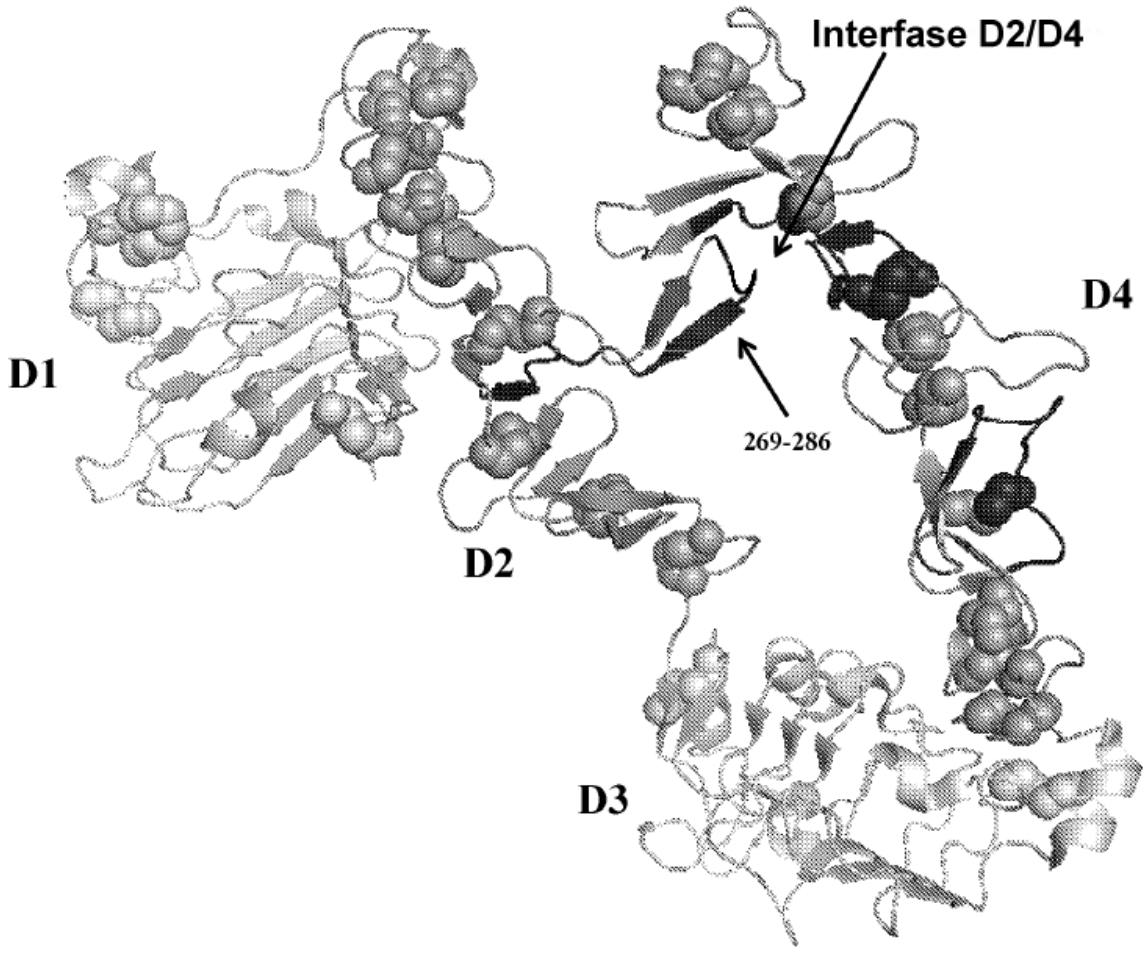


FIG. 4C

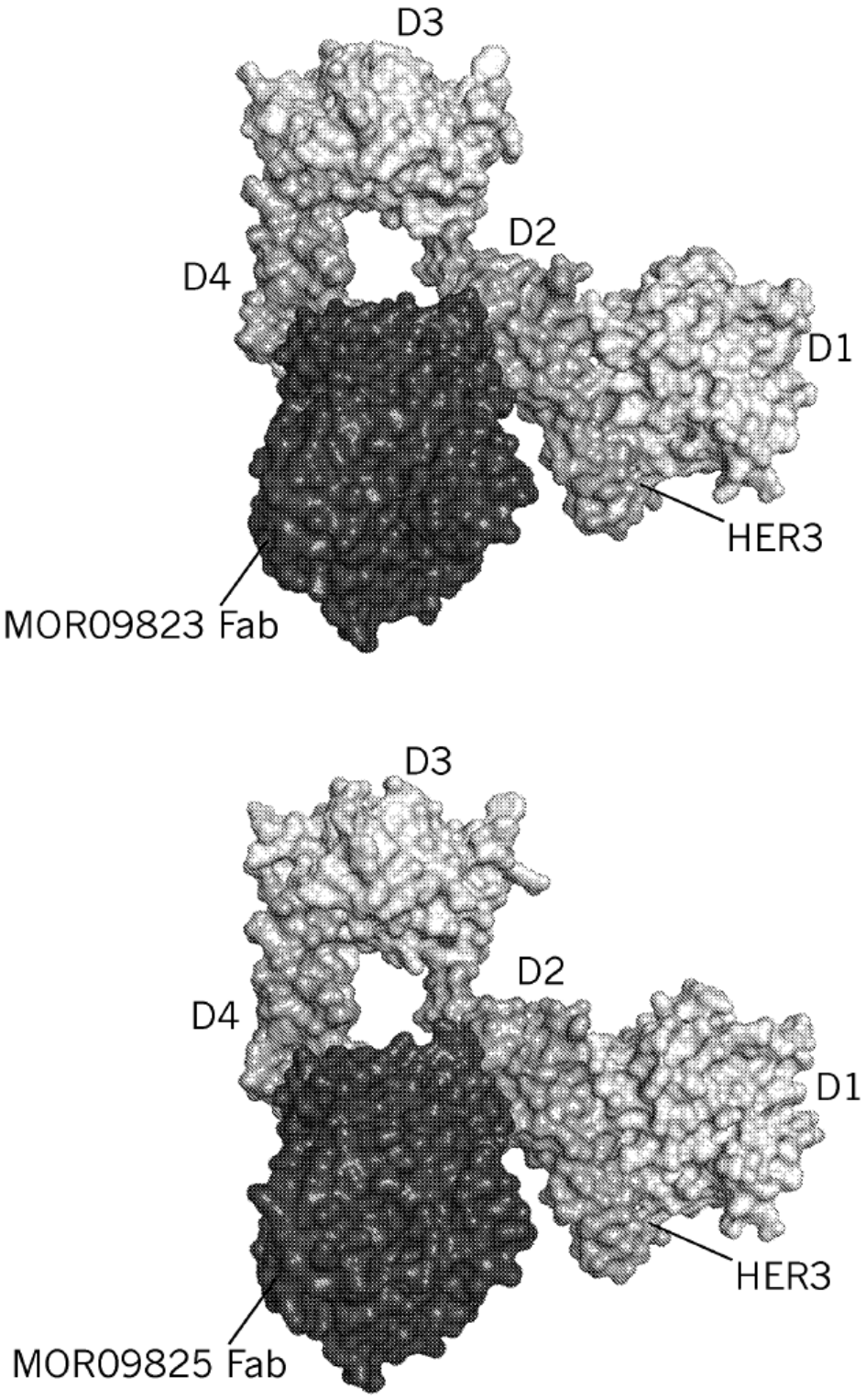


FIG. 5A

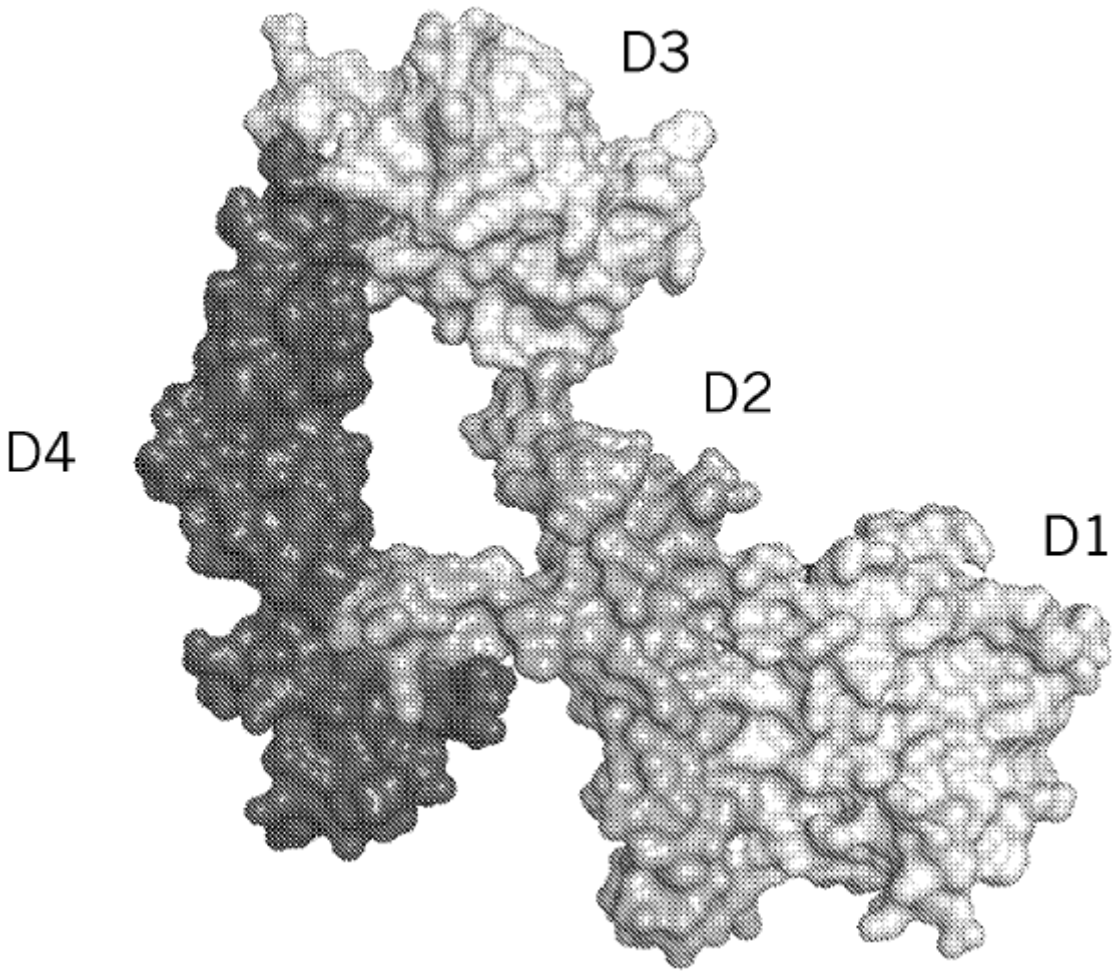


FIG. 5B

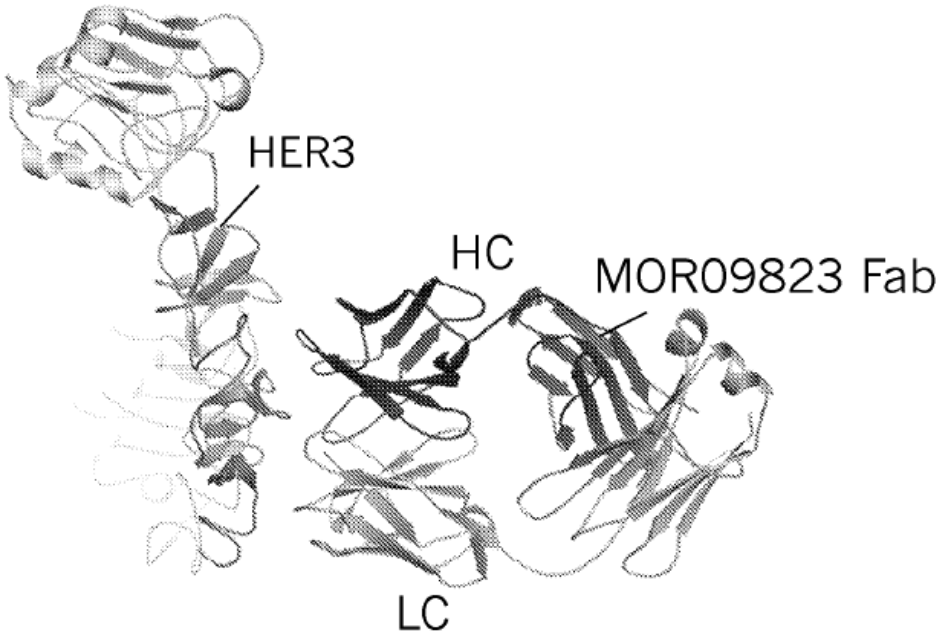

HER3
HC
MOR09823 Fab
LC

FIG. 5C

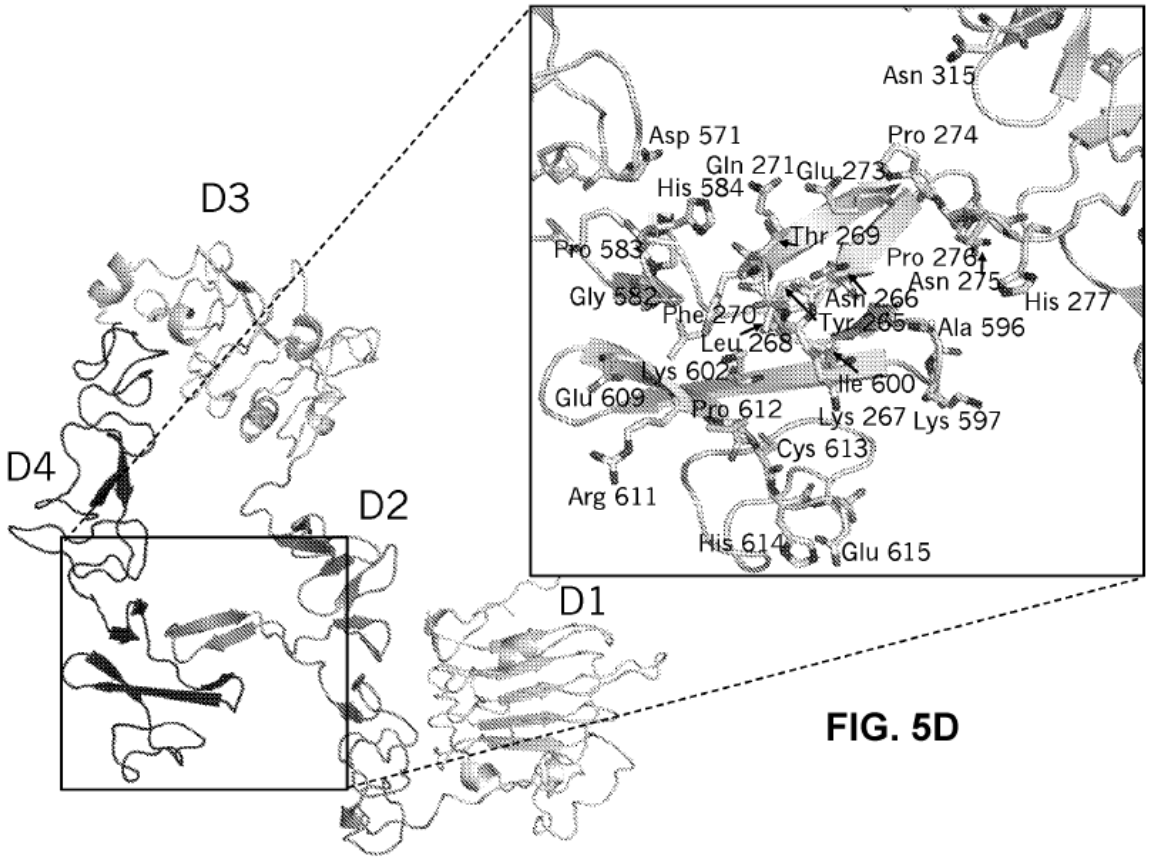

D3
D4
D2
D1
Asn 315
Asp 571
Pro 274
Gln 271
Glu 273
His 584
Thr 269
Pro 583
Pro 276
Asn 275
Gly 582
Asn 266
His 277
Phe 270
Tyr 265
Ala 596
Leu 268
Lys 602
Ile 600
Glu 609
Pro 612
Lys 267
Lys 597
Cys 613
Arg 611
His 614
Glu 615

FIG. 5D

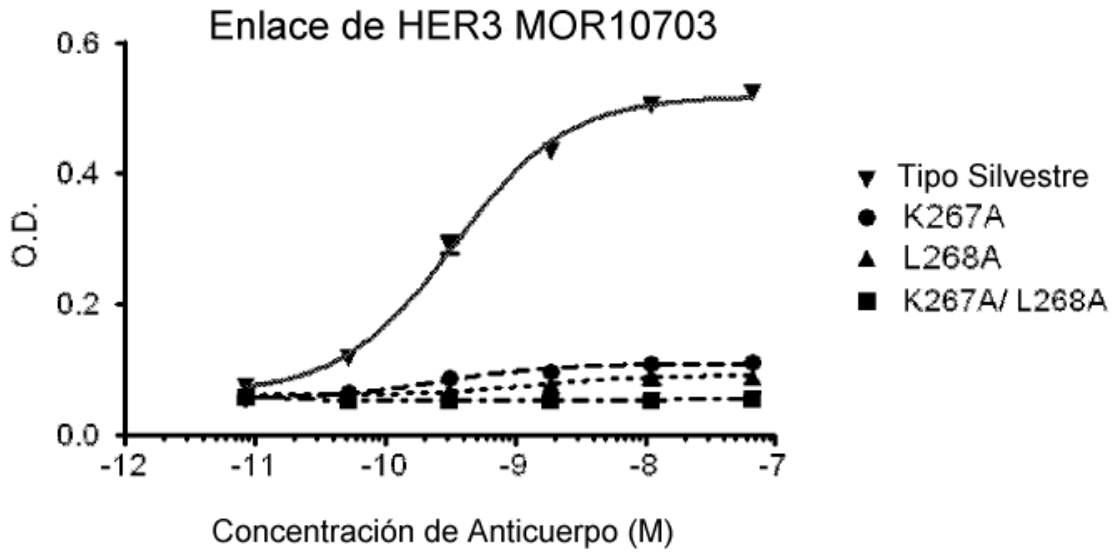

Enlace de HER3 MOR10703
0.6
0.4
0.2
0.0
O.D.
-12
-11
-10
-9
-8
-7
Concentración de Anticuerpo (M)
Tipo Silvestre
K267A
L268A
K267A/ L268A

FIG. 5E

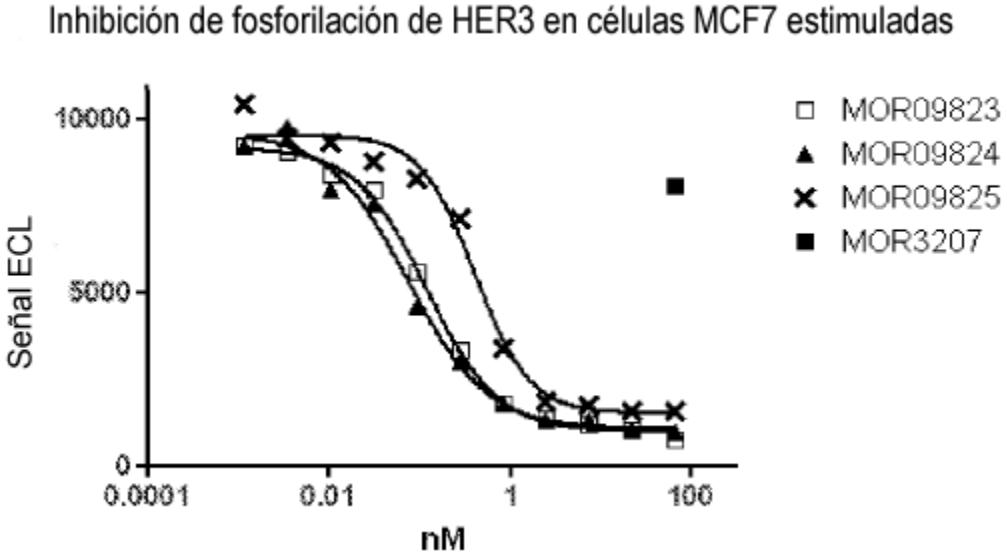

Inhibición de fosforilación de HER3 en células MCF7 estimuladas
Señal ECL
10000
5000
0
0.0001
0.01
1
100
nM
MOR09823
MOR09824
MOR09825
MOR3207

FIG. 6A

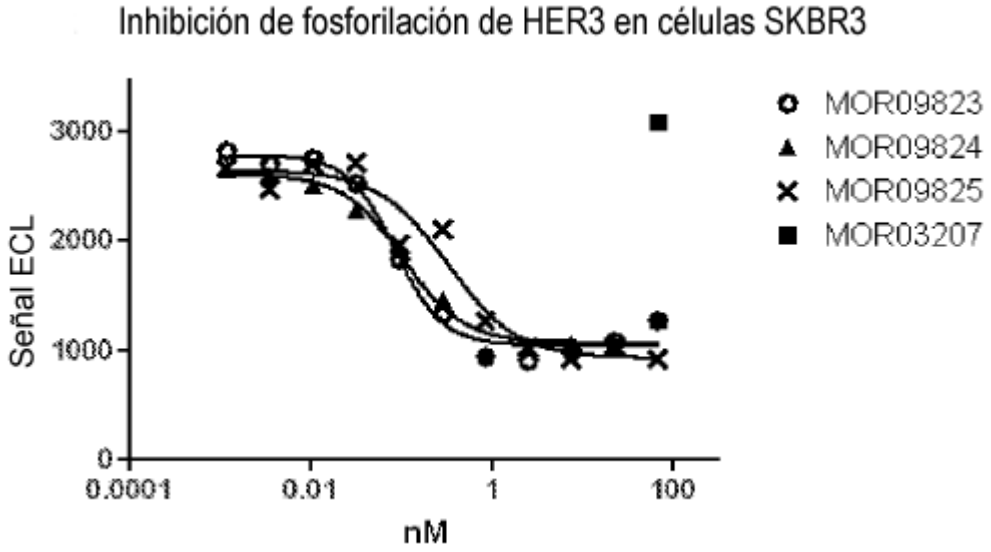

Inhibición de fosforilación de HER3 en células SKBR3
Señal ECL
3000
2000
1000
0
0.0001
0.01
1
100
nM
MOR09823
MOR09824
MOR09825
MOR03207

FIG. 6B

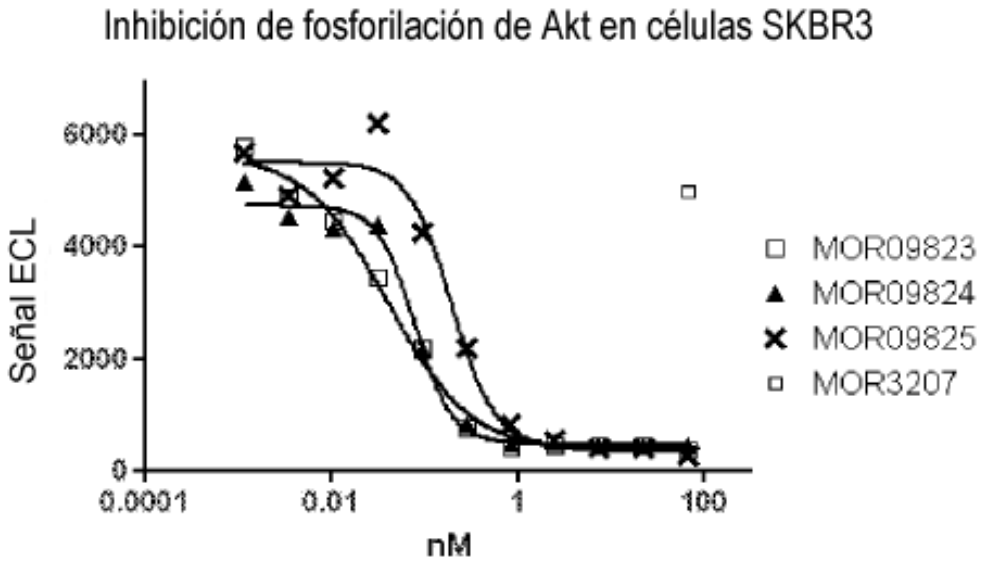

Inhibición de fosforilación de Akt en células SKBR3
Señal ECL
6000
4000
2000
0
0.0001
0.01
1
100
nM
MOR09823
MOR09824
MOR09825
MOR3207

FIG. 7A

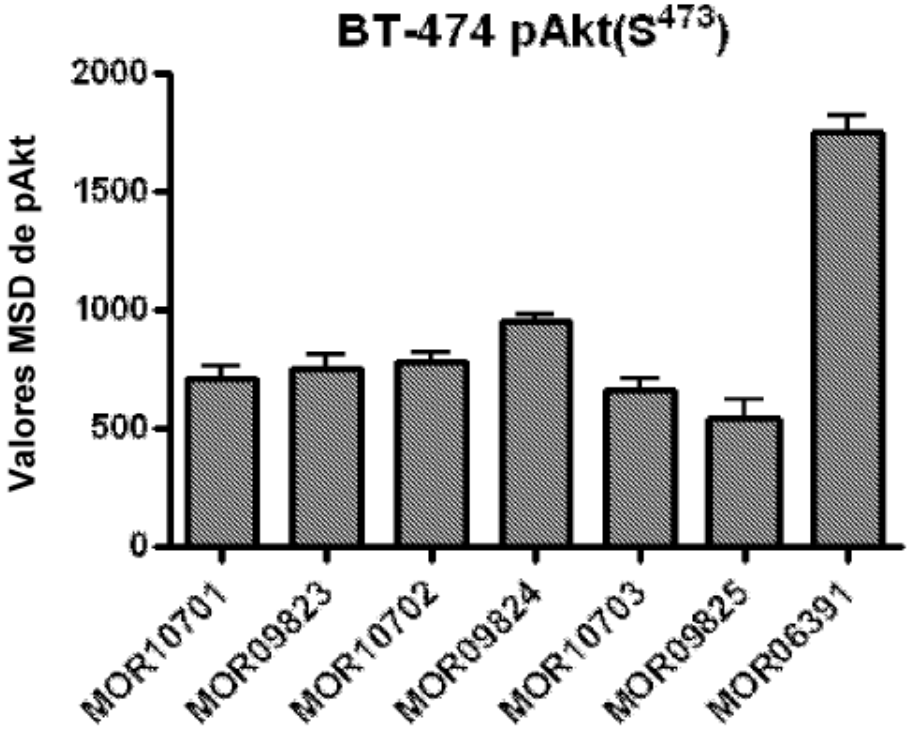

BT-474 pAkt(S473)
Valores MSD de pAkt
2000
1500
1000
500
0
MOR10701
MOR09823
MOR10702
MOR09824
MOR10703
MOR09825
MOR06391

FIG. 7B

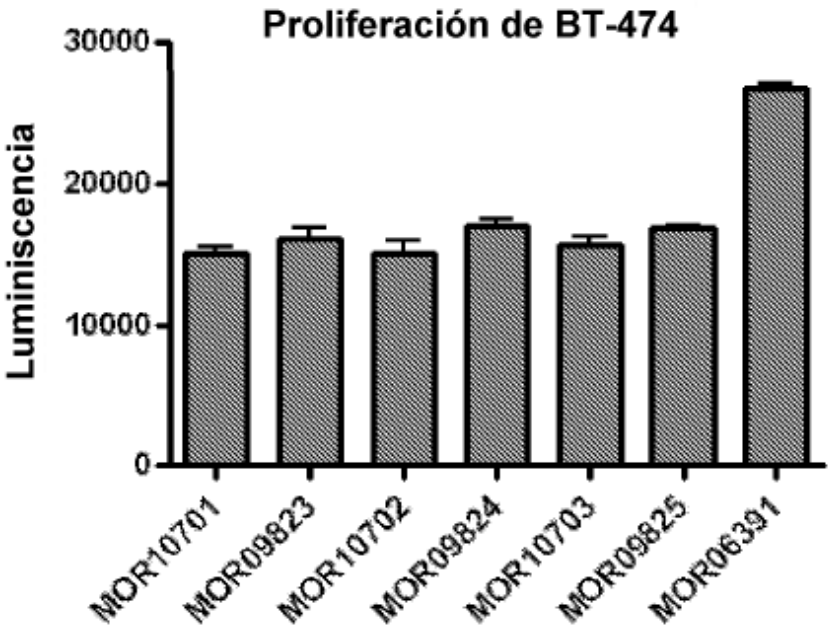

Proliferación de BT-474
Luminiscencia
30000
20000
10000
0
MOR10701
MOR09823
MOR10702
MOR09824
MOR10703
MOR09825
MOR06391

FIG. 8A

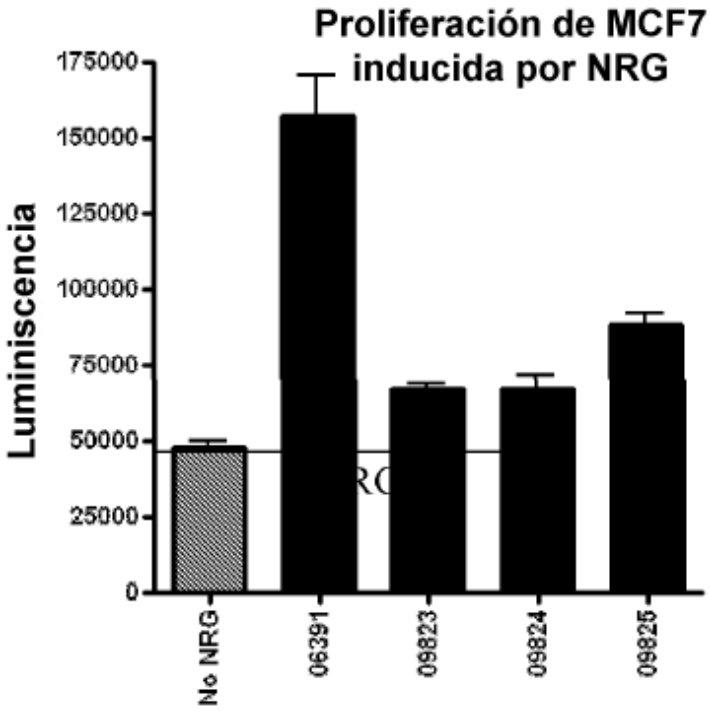

Proliferación de MCF7
inducida por NRG
Luminiscencia
175000
150000
125000
100000
75000
50000
25000
0
No NRG
06391
09823
09824
09825

FIG. 8B

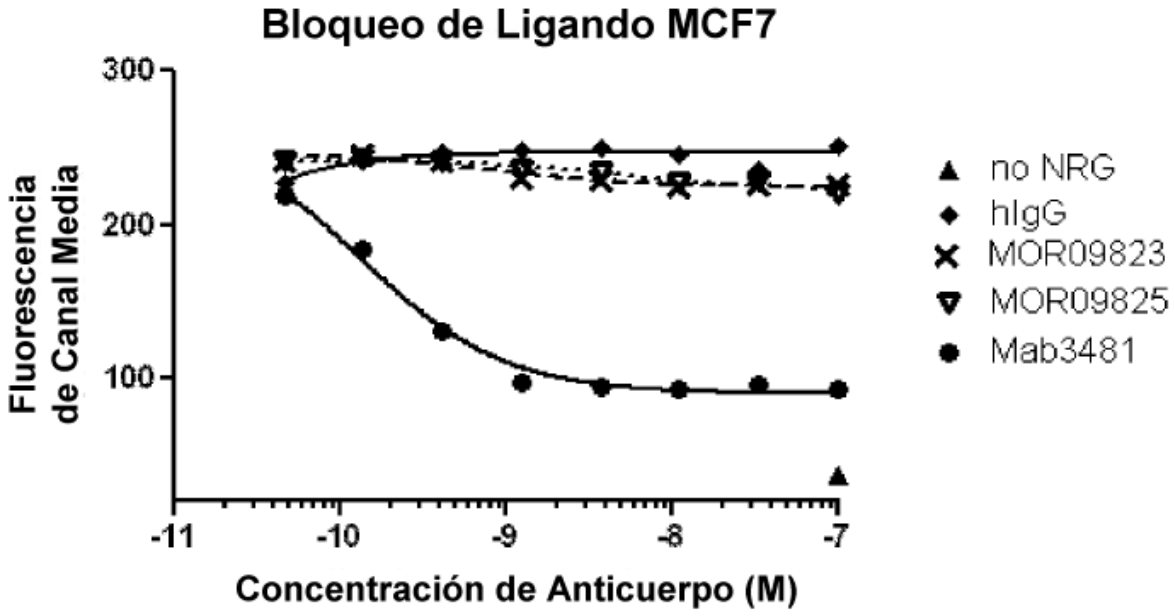

Bloqueo de Ligando MCF7
Fluorescencia de Canal Media
300
200
100
-11
-10
-9
-8
-7
Concentración de Anticuerpo (M)
no NRG
hIgG
MOR09823
MOR09825
Mab3481

FIG. 9

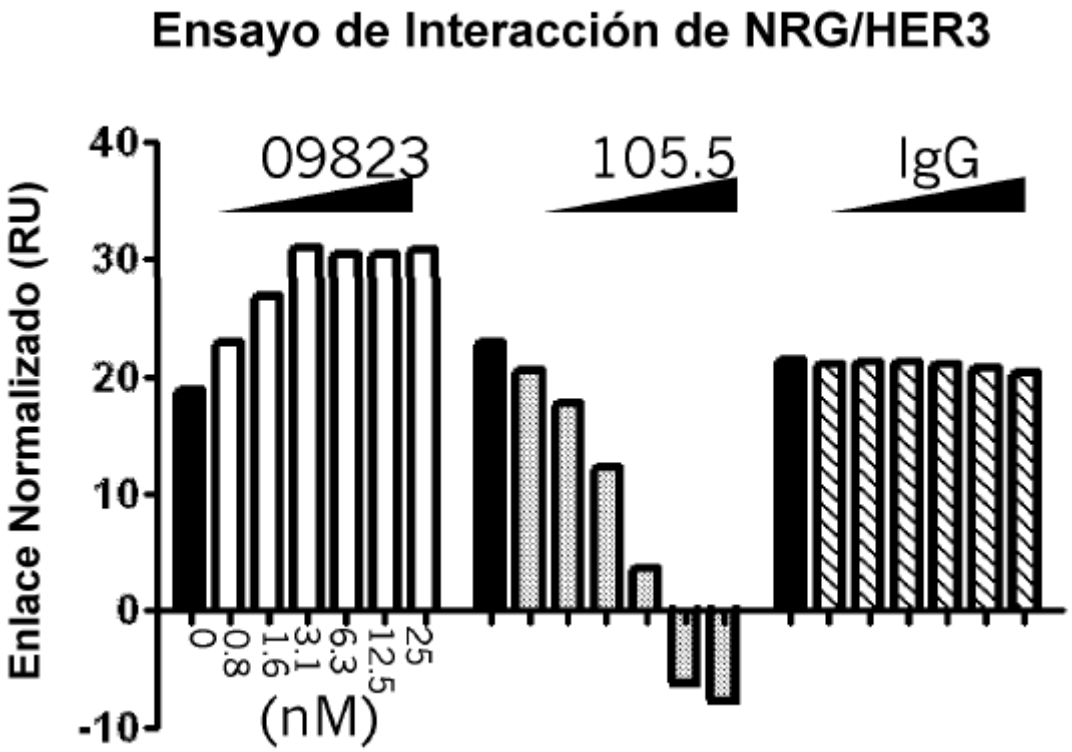

Ensayo de Interacción de NRG/HER3
09823
105.5
IgG
Enlace Normalizado (RU)
40
30
20
10
0
-10
0
0.8
1.6
3.1
6.3
12.5
25
(nM)

FIG. 10

FIG. 11A

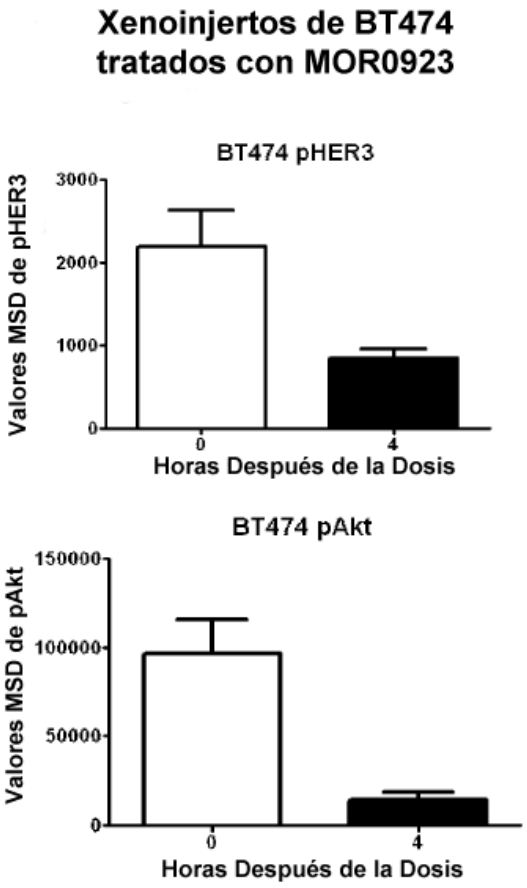
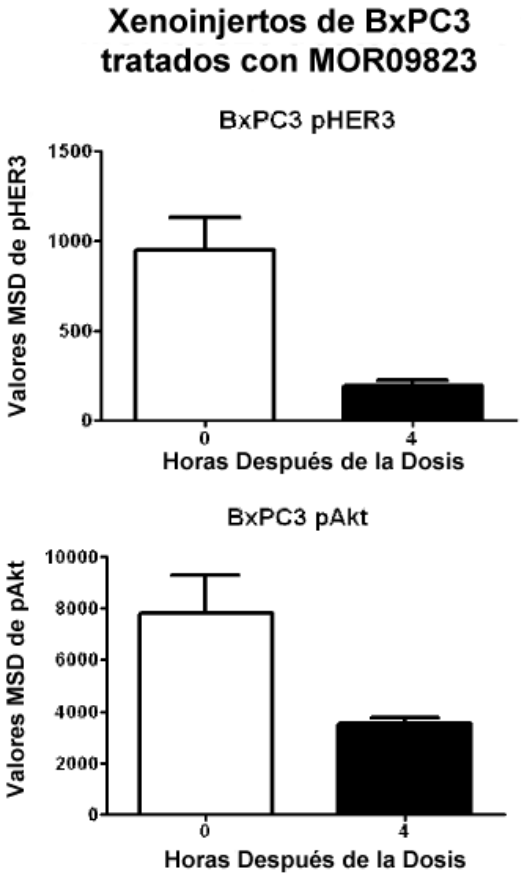


FIG. 11B



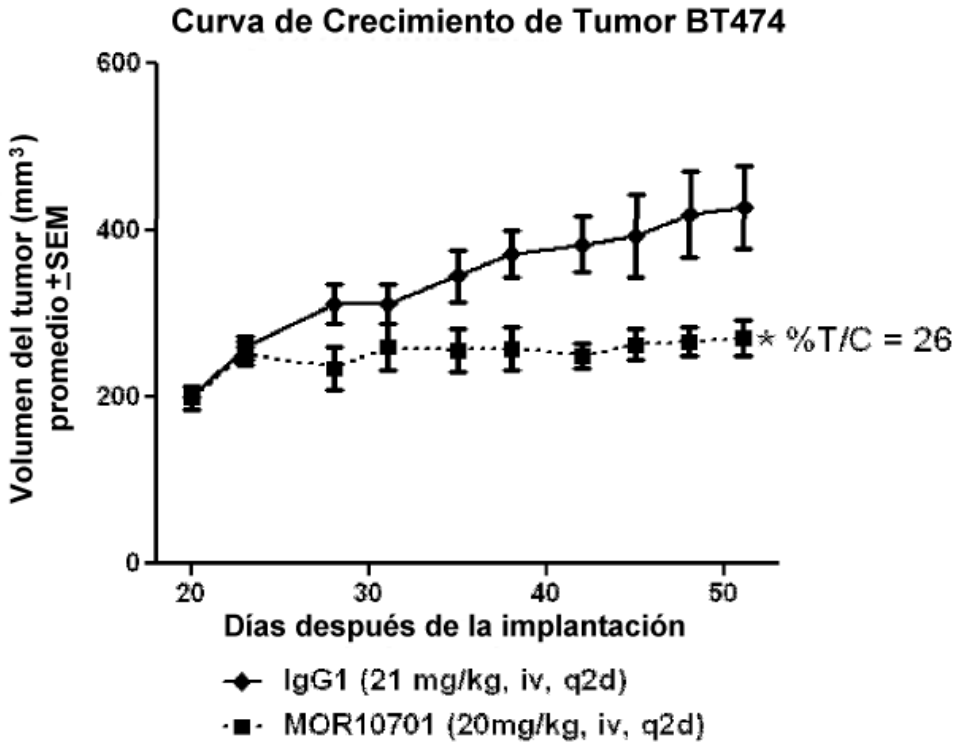


FIG. 12A

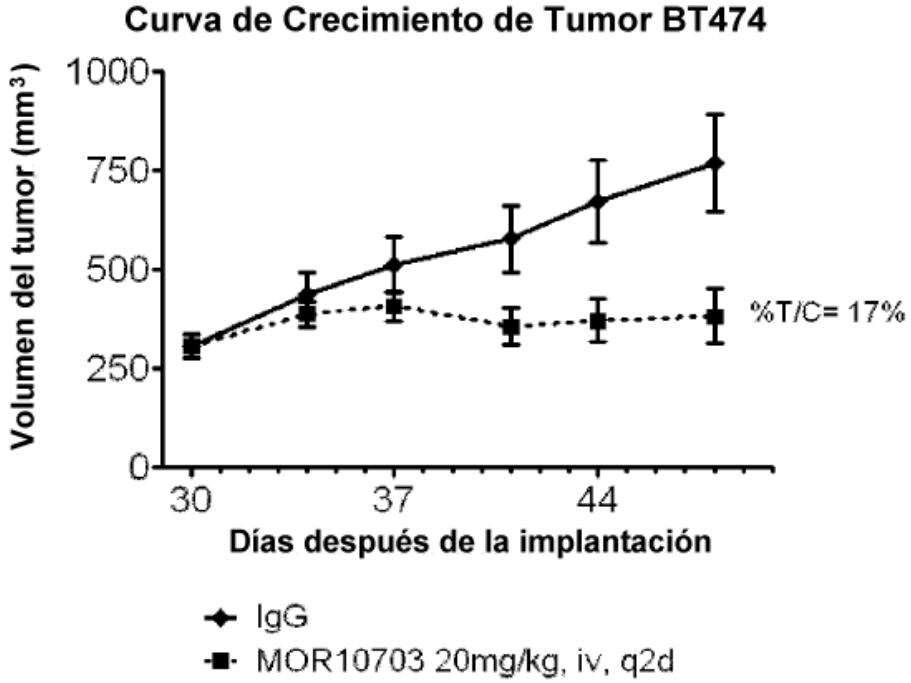


FIG. 12B

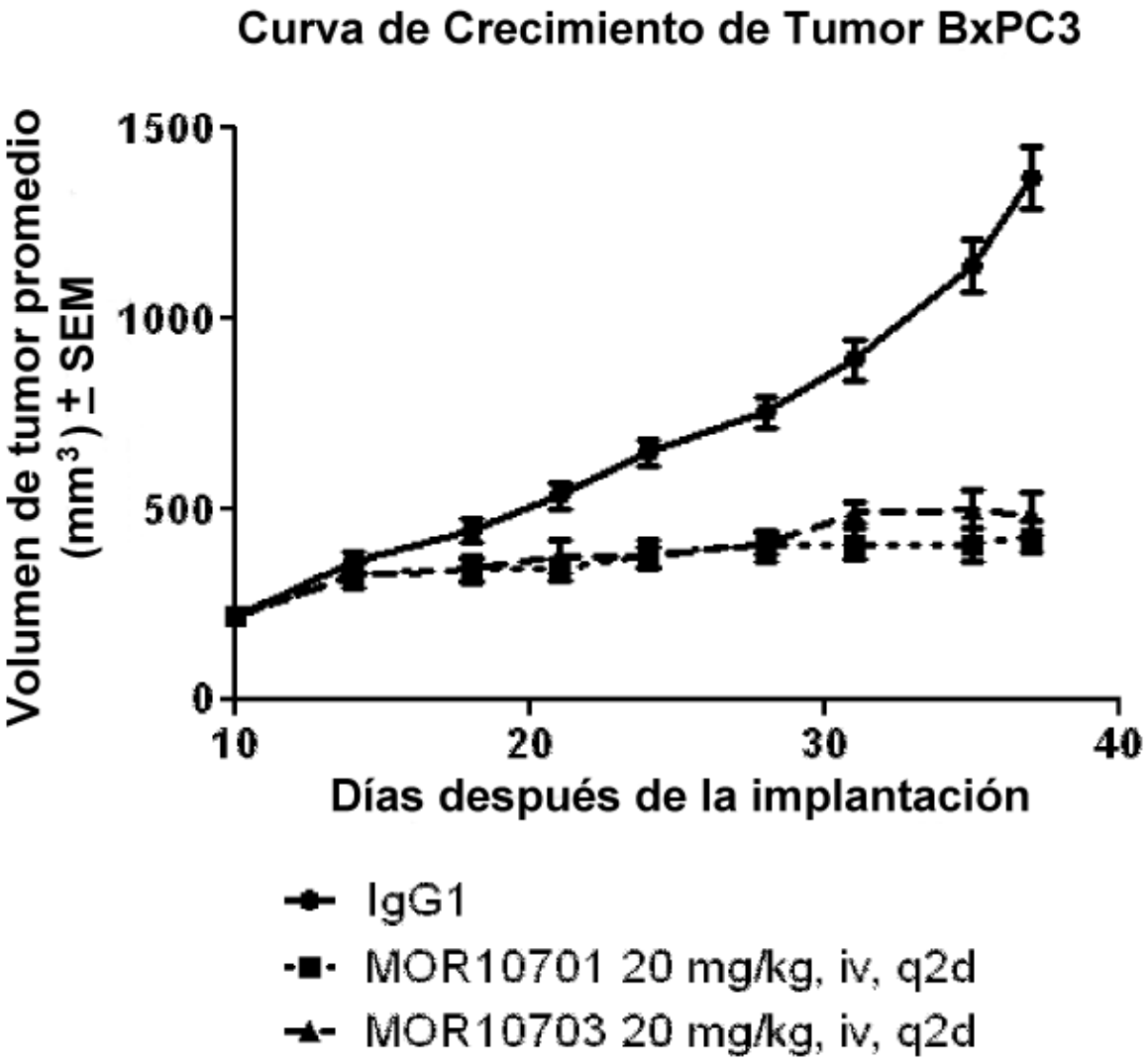

Curva de Crecimiento de Tumor BxPC3
Volumen de tumor promedio (mm³) ± SEM
1500
1000
500
0
10
20
30
40
Días después de la implantación
IgG1
MOR10701 20 mg/kg, iv, q2d
MOR10703 20 mg/kg, iv, q2d

FIG. 13

FIG. 14A

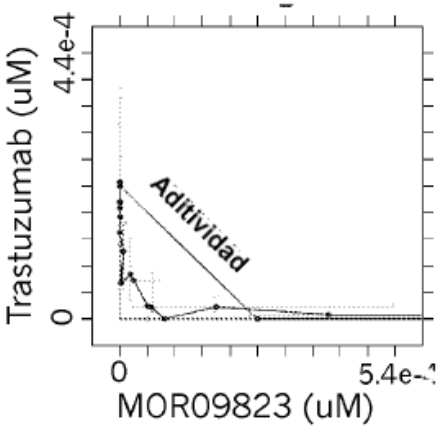


FIG. 14B

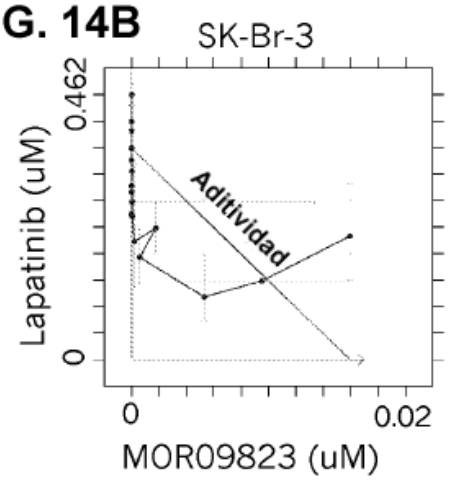


FIG. 14C

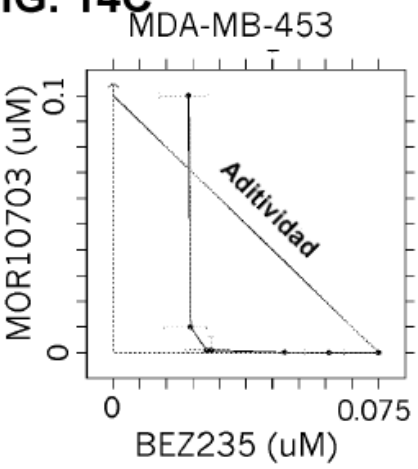


FIG. 14D

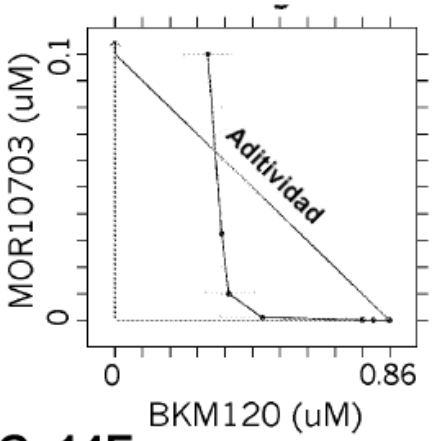


FIG. 14E

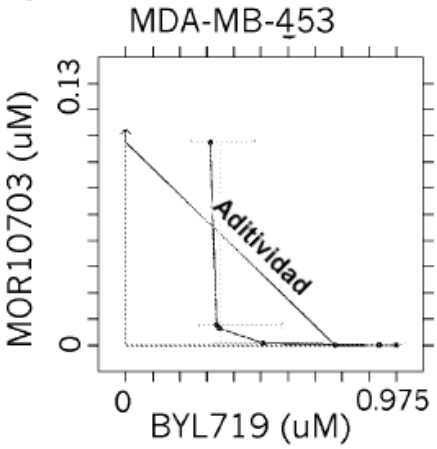


FIG. 14F

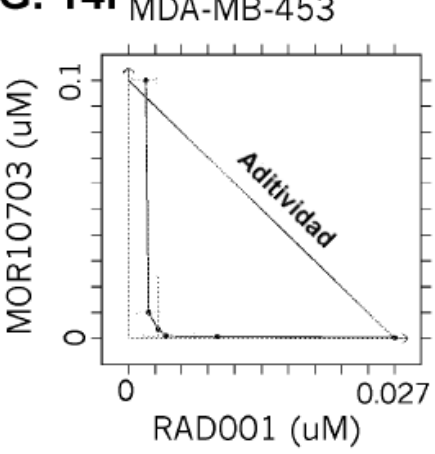


FIG. 14G

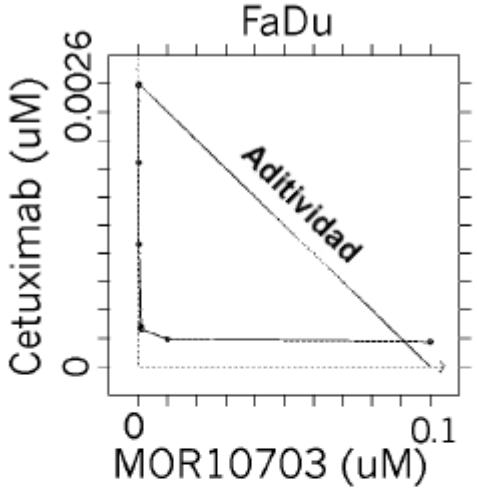
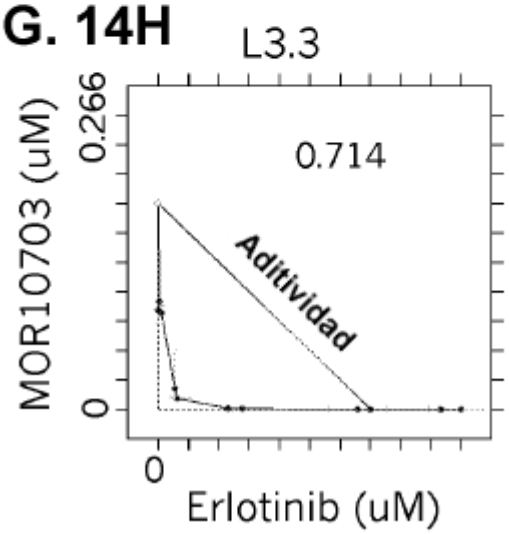


FIG. 14H



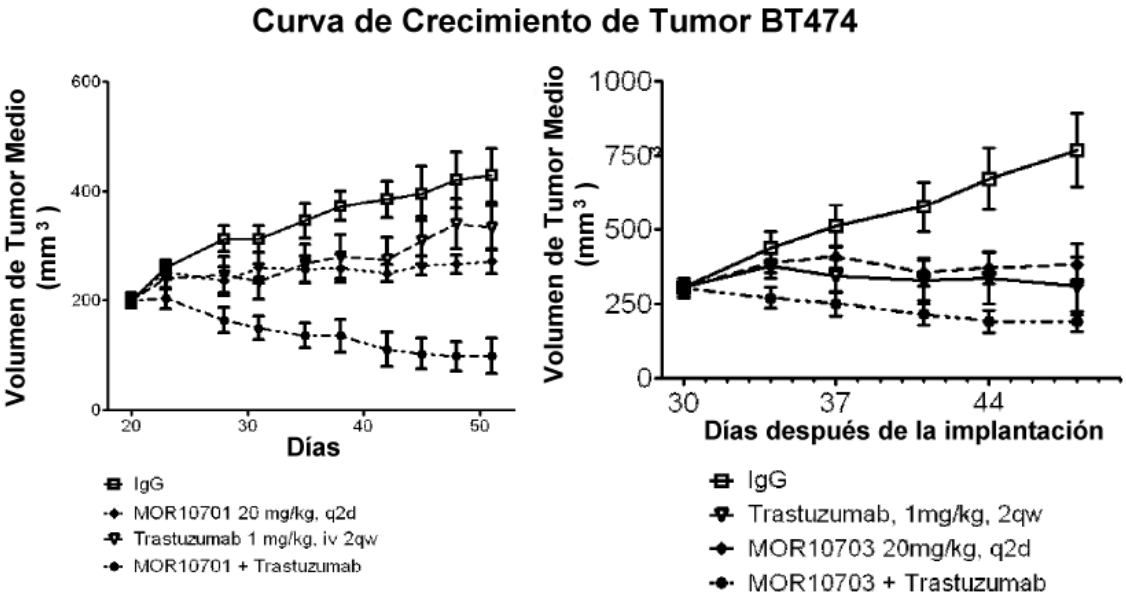


FIG. 15A

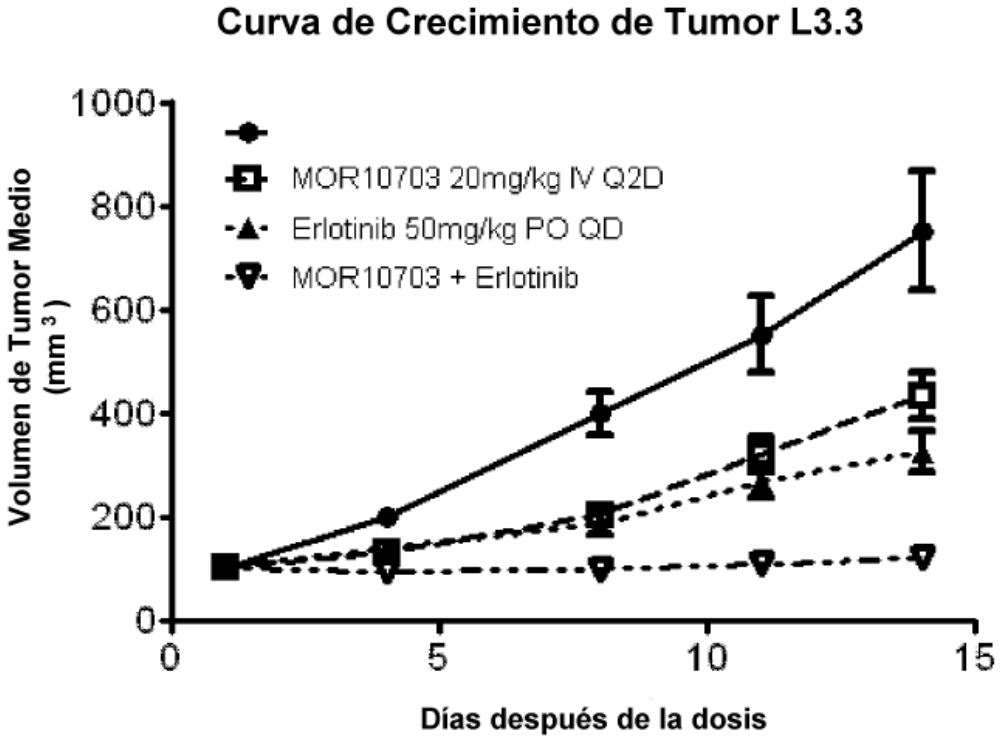


FIG. 15B

SEQUENCE LISTING

<110> Novartis AG
GARNER, et al., Andrew

<120> ANTIBODIES FOR EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 3 (HER3)

<130> 54345

<160> 494

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 1342
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 1

```
Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu
1               5                  10                  15

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

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr
        35                  40                  45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu
    50                  55                  60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile
65                  70                  75                  80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr
                85                  90                  95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp
            100                 105                 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser
        115                 120                 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr
145                 150                 155                 160

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val
                165                 170                 175
```

```
Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly
            180                 185                 190

Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr
        195                 200                 205

Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn
    210                 215                 220

Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp
225                 230                 235                 240

Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val
                245                 250                 255

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu
            260                 265                 270

Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala
        275                 280                 285

Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala
    290                 295                 300

Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys
305                 310                 315                 320

Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser
                325                 330                 335

Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val
            340                 345                 350

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu
        355                 360                 365

Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu
    370                 375                 380

Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln
385                 390                 395                 400

Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr
                405                 410                 415

Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile
            420                 425                 430
```

```
Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu
        435                 440                 445

Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr
    450                 455                 460

His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu
465                 470                 475                 480

Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu
                485                 490                 495

Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro
            500                 505                 510

Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val
        515                 520                 525

Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala
    530                 535                 540

His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu
545                 550                 555                 560

Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys
                565                 570                 575

Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly
            580                 585                 590

Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn
        595                 600                 605

Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro
    610                 615                 620

Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr
625                 630                 635                 640

His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe
                645                 650                 655

Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln
            660                 665                 670

Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu
```

675 680 685

Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe
690 695 700

Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe
705 710 715 720

Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys
725 730 735

Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser
740 745 750

Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His
755 760 765

Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln
770 775 780

Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg
785 790 795 800

Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val
805 810 815

Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His
820 825 830

Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val
835 840 845

Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys
850 855 860

Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu
865 870 875 880

Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
885 890 895

Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr
900 905 910

Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu
915 920 925

```
Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met
    930                 935                 940

Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu
945                 950                 955                 960

Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu
                965                 970                 975

Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro
            980                 985                 990

His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu  Glu Glu Val Glu Leu  Glu Pro Glu
        995                 1000                1005

Leu Asp  Leu Asp Leu Asp Leu  Glu Ala Glu Glu Asp  Asn Leu Ala
    1010                1015                1020

Thr Thr  Thr Leu Gly Ser Ala  Leu Ser Leu Pro Val  Gly Thr Leu
    1025                1030                1035

Asn Arg  Pro Arg Gly Ser Gln  Ser Leu Leu Ser Pro  Ser Ser Gly
    1040                1045                1050

Tyr Met  Pro Met Asn Gln Gly  Asn Leu Gly Glu Ser  Cys Gln Glu
    1055                1060                1065

Ser Ala  Val Ser Gly Ser Ser  Glu Arg Cys Pro Arg  Pro Val Ser
    1070                1075                1080

Leu His  Pro Met Pro Arg Gly  Cys Leu Ala Ser Glu  Ser Ser Glu
    1085                1090                1095

Gly His  Val Thr Gly Ser Glu  Ala Glu Leu Gln Glu  Lys Val Ser
    1100                1105                1110

Met Cys  Arg Ser Arg Ser Arg  Ser Arg Ser Pro Arg  Pro Arg Gly
    1115                1120                1125

Asp Ser  Ala Tyr His Ser Gln  Arg His Ser Leu Leu  Thr Pro Val
    1130                1135                1140

Thr Pro  Leu Ser Pro Pro Gly  Leu Glu Glu Glu Asp  Val Asn Gly
    1145                1150                1155

Tyr Val  Met Pro Asp Thr His  Leu Lys Gly Thr Pro  Ser Ser Arg
    1160                1165                1170
```

```
Glu Gly  Thr Leu Ser Ser Val  Gly Leu Ser Ser Val  Leu Gly Thr
    1175                1180                1185

Glu Glu  Glu Asp Glu Asp Glu  Glu Tyr Glu Tyr Met  Asn Arg Arg
    1190                1195                1200

Arg Arg  His Ser Pro Pro His  Pro Pro Arg Pro Ser  Ser Leu Glu
    1205                1210                1215

Glu Leu  Gly Tyr Glu Tyr Met  Asp Val Gly Ser Asp  Leu Ser Ala
    1220                1225                1230

Ser Leu  Gly Ser Thr Gln Ser  Cys Pro Leu His Pro  Val Pro Ile
    1235                1240                1245

Met Pro  Thr Ala Gly Thr Thr  Pro Asp Glu Asp Tyr  Glu Tyr Met
    1250                1255                1260

Asn Arg  Gln Arg Asp Gly Gly  Gly Pro Gly Gly Asp  Tyr Ala Ala
    1265                1270                1275

Met Gly  Ala Cys Pro Ala Ser  Glu Gln Gly Tyr Glu  Glu Met Arg
    1280                1285                1290

Ala Phe  Gln Gly Pro Gly His  Gln Ala Pro His Val  His Tyr Ala
    1295                1300                1305

Arg Leu  Lys Thr Leu Arg Ser  Leu Glu Ala Thr Asp  Ser Ala Phe
    1310                1315                1320

Asp Asn  Pro Asp Tyr Trp His  Ser Arg Leu Phe Pro  Lys Ala Asn
    1325                1330                1335

Ala Gln  Arg Thr
    1340


<210>  2
<211>  5
<212>  PRT
<213>  Homo sapien

<400>  2

Ser Tyr Ala Met Ser
1               5


<210>  3
<211>  16
<212>  PRT
```

<213> Homo sapien

<400> 3

Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 4

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 5

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 6

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

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

<400> 7

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 8

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 9

Gly Ala Val Gly Arg
1 5

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 10

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 11

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 12
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 12

Gly Ala Ser
1

<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 13

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 14
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 15
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 15

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

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

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

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

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

<210> 16
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 16
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 17
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 17
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt actggtgctg ttggtcgtac ttattatcct 180

gattctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttggggtgat 300

gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 18
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 18

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 19
<211> 446
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 19

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

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

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

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

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

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

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

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

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

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

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320
```

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

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

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

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

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 20

```
Ser Tyr Ala Met Ser
1               5
```

<210> 21
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 21

```
Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1               5                   10                  15

Gly
```

<210> 22
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 22

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 23

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 24

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 25

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 26

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 27
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 27

Ser Ala Trp Gly His Val
1 5

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 28

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 29

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 30

Gly Ala Ser
1

<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 31

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 32

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 33
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 33

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100   105   110

Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 34
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 34
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc   60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 35
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 35
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atttctgctt ggggtcatgt taagtattat 180

gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggt 300

gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 36
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 36

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 37
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 37

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
```

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
```

355 360 365

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 38

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 39
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 39

Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 40

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 41
<211> 11
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 41

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 42

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 43

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 44

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 45
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 45

Asn Ser Gln Gly Lys Ser
1 5

<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 46

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 47

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 48
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 48

Gly Ala Ser
1

<210> 49
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 49

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 50
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 50

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 51
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 51

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 52
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 53
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 53
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct attaattctc agggtaagtc tacttattat 180

gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggt 300

gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 54
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 54

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 55
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 55

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 56
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 56

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 57

Val Ile Asn Pro Ser Gly Asn Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 58

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 59
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 59

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 60
<211> 7
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 60

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 61

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 62

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 63
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 63

Asn Pro Ser Gly Asn Phe
1 5

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 64

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 65

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 66
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 66

Gly Ala Ser
1

<210> 67
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 67

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 68

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 69
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 69

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 70
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 70
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 71
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 71
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt attaatcctt ctggtaattt tactaattat 180

gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggt 300

gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 72
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 72

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 73
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 73

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

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

```
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 74
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 74

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 75
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 75

Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 76

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 77

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 78

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 79

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 80
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 80

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 81

Ser Pro Ile Gly Tyr
1 5

<210> 82
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 82

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 83
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 83

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 84
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 84

Gly Ala Ser
1

<210> 85
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 85

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 86

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 87
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 87

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

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

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

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

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 88
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 89
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 89
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat acttctccta ttggttatac ttattatgct 180

ggttctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttggggtgat 300

gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 90
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 90

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Ala
    210
```

<210> 91
<211> 218
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 91

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

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

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

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

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140

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

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

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

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215
```

<210> 92
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 92

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 93
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 93

Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 94

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 95
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 95

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 96
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 96

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 97

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 98

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 99
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 99

Gly Ala Val Gly Arg Ser
1 5

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 100

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 101
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 101

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 102
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 102

Gly Ala Ser
1

<210> 103
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 103

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

<210> 104
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 104

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 105
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 105

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 106
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 106
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 107
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 107
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagaag cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 108
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 108

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210>  109
<211>  447
<212>  PRT
<213>  Homo sapien

<400>  109

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
```

```
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 110
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 110

```
Ser Tyr Ala Met Ser
1               5
```

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 111

Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 112
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 112

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 114
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 114

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 115

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 116

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 117
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 117

Ser Ala Trp Gly His Val
1 5

<210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 118

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 119

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 120
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 120

Gly Ala Ser
1

<210> 121
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 121

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 122
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 122

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 123
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 123

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

<210> 124
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 124
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 125
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 125
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg atcagcgcct ggggccacgt gaagtactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 126
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 126

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 127
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 127

```
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 Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
```

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 128
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 128

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 129
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 129

Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 130
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 130

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 131

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 132

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 133

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 134

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 135

Asn Ser Gln Gly Lys Ser
1 5

<210> 136
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 136

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 137
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 137

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 138
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 138

Gly Ala Ser
1

<210> 139
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 139

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 140

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 141
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 141

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 142
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 143
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 143
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacagcc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 144
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 144

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 145
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 145

```
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 Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
```

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
```

355 360 365

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 146
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 146

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 147
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 147

Ala Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 148

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 149
<211> 11
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 149

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 150

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 151

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 152
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 152

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 153
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 153

Ser Ser Gln Gly Lys Ser
1 5

<210> 154
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 154

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 155

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 156
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 156

Gly Ala Ser
1

<210> 157
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 157

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 158

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 159
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 159

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 160
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 161
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 161
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcagcagcc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 162
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 162

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 163
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 163

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 164
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 164

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 165

Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 166
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 166

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 167

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 168
<211> 7
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 168

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 169

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 170

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 171
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 171

Gly Ser Gln Gly Lys Ser
1 5

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 172

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 173

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 174
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 174

Gly Ala Ser
1

<210> 175
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 175

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 176

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 177
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 177

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 178
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 178
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 179
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 179
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcggcagcc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 180
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 180

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 181
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 181

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

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

```
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 182
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 182

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 183

Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 184
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 184

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 185

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 186

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 187

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 188
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 188

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 189
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 189

Ser Asn Gln Gly Lys Ser
1 5

<210> 190
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 190

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 191
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 191

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 192
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 192

Gly Ala Ser
1

<210> 193
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 193

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 194
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 194

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 195
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 195

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 196
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 196
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 197
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 197
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcagcaacc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 198
<211> 214
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 198

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 199
<211> 447
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 199

```
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 Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
```

```
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

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


<210>  200
<211>  5
<212>  PRT
<213>  Homo sapien

<400>  200

Ser Tyr Ala Met Ser
1               5
```

<210> 201
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 201

Val Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 202
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 202

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 203

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 204
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 204

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 205

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 206
<211> 7
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 206

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 207
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 207

Ser Ser Gln Gly Lys Ser
1 5

<210> 208
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 208

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 209

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 210
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 210

Gly Ala Ser
1

<210> 211
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 211

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 212
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 212

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 213
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 213

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 214
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 214
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 215
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 215
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtc atcagcagcc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 216
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 216

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 217
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 217

```
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 Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
```

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
```

```
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

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


<210>  218
<211>  5
<212>  PRT
<213>  Homo sapien

<400>  218

Ser Tyr Ala Met Ser
1               5


<210>  219
<211>  17
<212>  PRT
<213>  Homo sapien

<400>  219

Val Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1               5                   10                  15
```

Gly

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 220

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 221
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 221

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 222

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 223
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 223

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 224
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 224

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 225
<211> 6
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 225

Gly Ser Gln Gly Lys Ser
1 5

<210> 226
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 226

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 227

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 228
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 228

Gly Ala Ser
1

<210> 229
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 229

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 230
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 230

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 231
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 231

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 232
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 232
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 233
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 233
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtc atcggcagcc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 234
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 234

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 235
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 235

```
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 Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
```

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 236
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 236

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 237
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 237

Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 238

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 239

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 240

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 241

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 242

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 243
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 243

Asn Ala Gln Gly Lys Ser
1 5

<210> 244
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 244

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 245

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 246
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 246

Gly Ala Ser
1

<210> 247
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 247

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 248
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 248

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 249
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 249

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 250
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 250
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 251
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 251
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacgccc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 252
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 252

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 253
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 253

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 254
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 254

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 255
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 255

Ala Ile Asn Thr Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 256
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 256

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 257
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 257

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 258
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 258

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 259

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 260

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 261
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 261

Asn Thr Gln Gly Lys Ser
1 5

<210> 262
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 262

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 263
<211> 7
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 263

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 264
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 264

Gly Ala Ser
1

<210> 265
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 265

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 266
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 266

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 267
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 267

```
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 Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Ala Ile Asn Thr Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 268
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 268

```
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc     60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc    120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc    180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc    240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag    300

ggcaccaagg tggaaatcaa g                                              321
```

<210> 269
<211> 351
<212> DNA

<213> Homo sapien

<400> 269
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacaccc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 270
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 271
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 271

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Asn Thr Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

```
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 272
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 272

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 273

Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 274
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 274

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 275
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 275

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 276
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 276

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 277

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 278
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 278

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 279
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 279

Gly Ala Val Gly Ser Ser
1 5

<210> 280
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 280

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 281
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 281

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 282
<211> 3
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 282

Gly Ala Ser
1

<210> 283
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 283

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 284
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 284

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 285
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 285

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 286
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 286
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 287
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 287
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagcag cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 288
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 288

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 289
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 289

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

```
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 290
<211> 5

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 290

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 291
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 291

Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 292

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 293
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 293

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 294
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 294

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 295

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 296

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 297
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 297

Gly Ala Val Gly Gly Ser
1 5

<210> 298
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 298

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 299
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 299

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 300
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 300

Gly Ala Ser
1

<210> 301
<211> 6
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 301

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 302
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 302

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 303
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 303

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 304
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 304
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 305
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 305
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcggaag cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 306
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 306

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 307
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 307

```
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 Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
```

```
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

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


<210>  308
<211>  5
<212>  PRT
<213>  Homo sapien

<400>  308

Ser Tyr Ala Met Ser
1               5


<210>  309
<211>  17
```

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 309

Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 310
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 310

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 311
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 311

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 312
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 312

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 313
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 313

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 314

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 315
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 315

Gly Ala Val Gly Lys Ser
1 5

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 316

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 317
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 317

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 318
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 318

Gly Ala Ser
1

<210> 319
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 319

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 320
<211> 107
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 320

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 321
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 321

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 322
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 322
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 323
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 323
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcaaaag cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a 351

<210> 324
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 324

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 325
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 325

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

```
Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

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

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
```

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

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

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 326
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 326

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 327
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 327

Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 328
<211> 8

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 328

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1   5

<210> 329
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 329

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1   5   10

<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 330

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 331

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1   5

<210> 332
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 332

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1   5

<210> 333
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 333

Gly Ala Val Gly Arg Thr
1   5

<210> 334
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 334

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 335
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 335

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 336
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 336

Gly Ala Ser
1

<210> 337
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 337

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 338
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 338

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 339
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 339

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30

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

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

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100   105   110

Thr Val Ser Ser
        115

<210> 340
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 340
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc   60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 341
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 341
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagaac ctactacccc 180

gacagcgtga agggccggtt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgtgccag atggggcgac 300

gagggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtcaccg tcagctca 348

<210> 342
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 342

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 343
<211> 446
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 343

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

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

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

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

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

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

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

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

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

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

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

<210> 344
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 344

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 345
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 345

Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 346
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 346

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 347
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 347

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1   5   10

<210> 348
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 348

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1   5

<210> 349
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 349

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1   5

<210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 350

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1   5

<210> 351
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 351

Asn Gly Leu Gly Tyr Thr
1   5

<210> 352
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 352

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1   5

<210> 353
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 353

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 354
<211> 3
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 354

Gly Ala Ser
1

<210> 355
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 355

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 356
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 356

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 357
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 357

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

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

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

Ser Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 358
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 358
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 359
<211> 351
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 359
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt attaatggtc ttggttatac tacttttat 180

gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggt 300

gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351

<210> 360
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 360

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 361
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 361

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

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

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

Ser Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

```
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

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

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

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

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

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

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

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

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

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
```

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 362
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 362

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 363
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 363

Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 364

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 365

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 366
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 366

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 367
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 367

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 368

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 369
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 369

Gly Pro Tyr Gly Gly
1 5

<210> 370
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 370

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 371
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 371

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1 5

<210> 372
<211> 3
<212> PRT

<213> Homo sapien

<400> 372

Gly Ala Ser
1

<210> 373
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 373

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1 5

<210> 374
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 374

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 375
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 375

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

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

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

Ser Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 376
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 376
gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 377
<211> 348
<212> DNA
<213> Homo sapien

<400> 377
caggtgcaat tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggt actggtcctt atggtggtac ttattatcct 180

gattctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttggggtgat 300

gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348

<210> 378
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 378

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 379
<211> 446
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 379

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

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

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

Ser Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

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

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

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

```
Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

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

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

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

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

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

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

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 380
<211> 106

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 380

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

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

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

Ala Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 381
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 381

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 382
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 382

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 383
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 383

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 384
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 384

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 385
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 385

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 386
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 386

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 387
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 387

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 388
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 388

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 389
<211> 106

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 389

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 390
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 390

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 391
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 391

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 392
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 392

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 393
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 393

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 394
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 394

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 395
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 395

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 396
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 396

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Gly Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 397
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 397

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 398
<211> 106

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 398

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 399
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 399

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 400
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 400

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 401
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 401

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu His
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 402
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 402

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 403
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 403

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 404
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 404

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 405
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 405

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 406
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 406

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 407
<211> 106

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 407

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 408
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 408

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 409
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 409

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 410
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 410

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 411
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 411

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 412
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 412

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 413
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 413

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 414
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 414

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
            100                 105
```

<210> 415
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 415

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
            100                 105
```

<210> 416
<211> 106

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 416

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 417
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 417

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 418
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 418

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Gly Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 419
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 419

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 420
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 420

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 421
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 421

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 422
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 422

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 423
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 423

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Arg Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu His
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
100 105

<210> 424
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 424

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 425
<211> 97

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 425

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 426
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 426

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 427
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 427

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 428
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 428

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

```
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95

Thr
```

<210> 429
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 429

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95

Thr
```

<210> 430
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 430

```
Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile
```

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 431
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 431

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 432
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 432

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95

Thr
```

<210> 433
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 433

```
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95

Thr
```

<210> 434
<211> 97

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 434

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 435
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 435

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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 436
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 436

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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 437
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 437

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 438
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 438

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 439
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 439

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Cys Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 440
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 440

Val Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Cys Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 441
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 441

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95

Thr
```

<210> 442
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 442

```
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 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95

Thr
```

<210> 443
<211> 97

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 443

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 444
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 444

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 445
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 445

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 446
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 446

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 447
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 447

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 448
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 448

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 449
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 449

Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys His Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 450
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 450

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95

Thr
```

<210> 451
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 451

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95

Thr
```

<210> 452
<211> 97

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 452

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 453
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 453

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 454
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 454

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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 455
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 455

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 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

```
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95

Thr
```

<210> 456
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 456

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95

Thr
```

<210> 457
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 457

```
Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile
```

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 458
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 458

Ala Ile Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Cys Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 459
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 459

Val Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ser Leu Leu Ser Ala Ser Thr Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Cys Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 460
<211> 97
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 460

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 461
<211> 97

<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 461

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 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr

<210> 462
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 462

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 463
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 463

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 464
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 464

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 465
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 465

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 466
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 466

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 467
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 467

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 468
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 468

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 469
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 469

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 470
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 470

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
1 5 10

<210> 471
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 471

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 472
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 472

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 473
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 473

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 474
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 474

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Gly Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
            100   105   110

Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 475
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 475

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 476
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 476

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 477
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 477

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 478
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 478

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 479
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 479

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30


Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45


Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80


Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
                85                  90                  95


Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 480
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 480

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30


Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45


Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60


Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
```

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 481
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 481

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 482
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 482

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 483
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 483

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 484
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 484

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 485
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 485

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 486
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 486

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 487
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 487

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 488
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 488

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 489
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 489

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 490
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 490

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 491
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 491

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                   10                  15


Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30


Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45


Ala Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60


Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80


Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
            100                 105                 110


Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 492
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapien

<400> 492

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15


Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30


Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45


Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 493
<211> 34
<212> PRT
<213> Homo sapien

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is a framework region of any 30 amino acids

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa is a framework region of any 14 amino acids

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Xaa is a framework region of any 32 amino acids

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Xaa is a framework region of any 11 amino acids

<400> 493

Xaa Ser Tyr Ala Met Ser Xaa Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr
1 5 10 15

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Xaa Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp
20 25 30

Ile Xaa

<210> 494
<211> 31
<212> PRT
<213> Homo sapien

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is a framework region of any 23 amino acids

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa is a framework region of any 15 amino acids

<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa is a framework region of any 32 amino acids

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa is a framework region of any 10 amino acids

<400> 494

Xaa Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala Xaa Gly Ala Ser
1 5 10 15

Ser Leu Gln Ser Xaa Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr Xaa
20 25 30

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54345-WO-PCT	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2011/064407	International filing date *(day/month/year)* 22/08/2011	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 20/08/2010
Applicant NOVARTIS 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 6 sheets.

[X] 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:
      [X] 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. [X] 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,**
   [X] 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,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2011/064407

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/EP2011/064407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/32 A61K39/395 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/077028 A2 (U3 PHARMA AG [DE]; AMGEN INC [US]; ROTHE MIKE [DE]; TREDER MARTIN [DE]) 12 July 2007 (2007-07-12) the whole document, especially page 14, line 22 - page 15, line 14; examples 8, 11, 13-25; table 4 -----	1-171
X	WO 2006/087637 A2 (HELLENIC PASTEUR INST [GR]; MAMALAKI AVGI [GR]; BELIMEZI MARIA [GR]; P) 24 August 2006 (2006-08-24) the whole document, especially page 3, lines 16-28; page 50, lines 11-21; page 51, line 24 - page 52, line 5; page 54, lines 6-20 ----- -/--	1,2,6, 115

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
27 October 2011	09/11/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bayer, Annette

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/019290 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; CARTILAGE SUE [GB]; DONG JIANYING [US]) 14 February 2008 (2008-02-14) the whole document, especially examples 4, 6, 9-13; paragraphs [0227]-[0230]	1,2,6, 115-118
A	FRANKLIN M C ET AL: "Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex", CANCER CELL, CELL PRESS, US, vol. 5, no. 4, 1 April 2004 (2004-04-01), pages 317-328, XP002372929, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/S1535-6108(04)00083-2 the whole document	1-171
A	CHO HYUN-SOO ET AL: "Structure of the extracellular region of HER3 reveals an interdomain tether", SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 297, no. 5585, 23 August 2002 (2002-08-23), pages 1330-1333, XP002662196, ISSN: 0036-8075 the whole document	1-171
A	BURGESS A W ET AL: "An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors", MOLECULAR CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, MA, US, vol. 12, no. 3, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 541-552, XP002396190, ISSN: 1097-2765, DOI: 10.1016/S1097-2765(03)00350-2 the whole document, especially page 549, last full paragraph - page 550, second full paragraph	1-171
A	KANI KIAN ET AL: "The extracellular domains of ErbB3 retain high ligand binding affinity at endosome pH and in the locked conformation", BIOCHEMISTRY, vol. 44, no. 48, December 2005 (2005-12), pages 15842-15857, XP002662197, ISSN: 0006-2960 the whole document	1-171

-/--

1

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MCKAY BROWN ET AL: "Tolerance to single, but not multiple, amino acid replacements in antibody V-H CDR2: A means of minimizing B cell wastage from somatic hypermutation?", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 156, no. 9, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 3285-3291, XP002649029, ISSN: 0022-1767 the whole document -----	66-90,92

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/064407

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007077028 A2	12-07-2007	AR 056857 A1	24-10-2007
		AU 2006332065 A1	12-07-2007
		CA 2633222 A1	12-07-2007
		CN 101365723 A	11-02-2009
		CN 102174105 A	07-09-2011
		EA 200801621 A1	30-12-2008
		EP 1984402 A2	29-10-2008
		JP 2009521913 A	11-06-2009
		KR 20080099235 A	12-11-2008
		TW 200804420 A	16-01-2008
		US 2008124345 A1	29-05-2008
		US 2010183631 A1	22-07-2010
		WO 2007077028 A2	12-07-2007
		ZA 200805474 A	27-05-2009
WO 2006087637 A2	24-08-2006	AU 2006215307 A1	24-08-2006
		CA 2598535 A1	24-08-2006
		EP 1891115 A2	27-02-2008
		JP 2008529549 A	07-08-2008
		KR 20070115996 A	06-12-2007
		US 2010047230 A1	25-02-2010
		WO 2006087637 A2	24-08-2006
WO 2008019290 A2	14-02-2008	AU 2007281774 A1	14-02-2008
		CA 2659631 A1	14-02-2008
		CN 101522717 A	02-09-2009
		EP 2054444 A2	06-05-2009
		JP 2009545325 A	24-12-2009
		KR 20090058512 A	09-06-2009
		RU 2009107494 A	10-09-2010
		US 2010158926 A1	24-06-2010
		WO 2008019290 A2	14-02-2008
		ZA 200900753 A	29-09-2010