CSA826326

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPER-INTENDENCIA

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-46634

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE ANTICUERPOS ANT-ED-B- FIBRONECTINA BLOQUEANTES DE LA FUNCIÓN

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Y MORPHOSYS AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin, Alemania y Lena-Chris-Strasse 48, 82152 Planegg, Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 08 de Mayo de 2008

P2008/000099

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-046634- -00000-0000
Fecha: 2008-05-08 16:22:43 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 448

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 9 Junio 2008 **P2008/000099**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT and MORPHOSYS AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania, Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Planegg, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

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

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) Andreas Menrad; 2) Josef Prassler; 3) Armin Weidmann
Dirección: 1) Allertstrasse 7, 16515 Oranienburg, Alemania; 2) Krieger Srasse 6a 82110 Germering, Alemania; 3) Vorhölzer Strasse 3, 86911 Diesser am Ammersee, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Alemanes

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/012185 Fecha Noviembre 9, 2005

Publicación Internacional No. WO 2007/054120 Fecha Mayo 18, 2007

(6) **Título (54)** IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-ED-B-FIBRONECTINA BLOQUEANTES DE LA FUNCIÓN

Clasificación Internacional (51) C12N 15/13, C12N 15/70, C12N 5/10, C07K 14/00, C07K 16/30, C07K 16/46, C07K 19/00, G01N 33/53, G01N 33/563, G01N 33/574, A61K 39/395, A61K 47/48, A01K 67/00, A61P 35/00

Prioridad

SI [ ] **NO** [X]

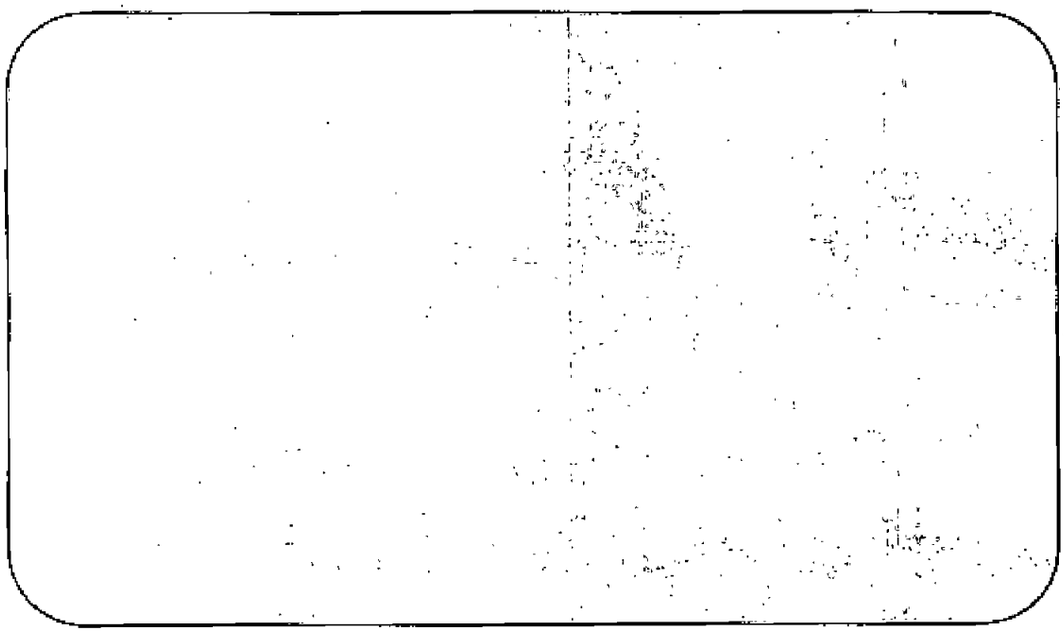
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud

(9) **Comprobante de pago No.** 08-34,694 **Fecha** Abril 30 de 2008

(10) **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. 06-042757
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- [X] 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.
- [X] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros. Búsqueda Internacional, copias figuras y secuencias, CD secuencias.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-046634- -00000-0000

Fecha: 2008-05-08 16:22:43 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 448

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 34,694
FECHA : ABRIL 30 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106978	29/04/2008	5,510,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

N 007422051

FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **NUEVE** de **MARZO** del año **DOS MIL SIETE**, ante mí María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, **COMPARECE: Dagmar MESSERER**, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA: PRIMERO**: Que la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, con domicilio en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007, otorgada ante la Escribana Maricla Vanina Scardaccione, al Folio 44, protocolo corriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO**: Manifiesta bajo juramento que el referido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia, **DICE**: Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

LEGALIZACION 070312117346 $30.00 12/03/2007 13:51:46

LEGALIZACION 070312054713 $35.00 12/03/2007 12:51:34

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de **COLOMBIA** que co-
rresponda y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.- ....- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mi, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-

N 007422052

LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir

N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín (Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, efectuada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alemania, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA – (Sobre papel con membrete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" – Patentes y licencias – (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut – pp (Firmado y Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-

N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestada por la negativa.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y de la Dra. Christiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, Nº de Registro HR B 283, que la Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft", con sede en Berlín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft" de Berlín. Berlín, 22 de enero de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certificado en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, con el Nº 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Regional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Hollidorf – Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice: "LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTORES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –

N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS Nº 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización Nº T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...".- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-

N 007422054

ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

MARIA SILVINA LASARTE

N 007422054

L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el Nº 070312117346/0 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

ESC EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

Bajo el número: 070312054713

8. Sello / Timbre

COLEGIO DE ESCRIBANOS APOSTILLA

10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

N 006133125

CECBA - LEY404 GCBA
APOSTILLA
0604260445 89
26/04/2006 10:15:04 $39.00

CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION
0604261607 58
26/04/2006 10:14:56 $20.00

FOLIO 110.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: TREINTA Y NUEVE.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otra del poder otorgado por MORPHOSYS AG.----------

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **VEINTICINCO** de **ABRIL** del año **DOS MIL SEIS**, ante mí María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial Número 1788, **COMPARECE**; **Dagmar MESSERER**, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria número 27-20383892-7, domiciliada legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad y de mi conocimiento personal, doy fe.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA**: **PRIMERO**: Que la Sociedad **"MorphoSys AG"**, con domicilio en Lena-Christ Straße 48, D-82152 Planegg, Alemania, le confirió en dicho país, el día el 3 de marzo de 2.006 un PODER, el cual mediante escritura número 36, de fecha 24 de abril del corriente año, pasada ante mí, al folio 100, protocolo corriente, de este Registro Notarial Numero 1.788, a mi cargo, fue incorporado y transcripto al mismo, cuya primera copia, tengo para este acto a la vista, doy fe, y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO**: La compareciente manifiesta bajo juramento que el poder invocado, se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia, **DICE**: Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK**, al solo y único objeto de que en nombre y

COLEGIO DE ESCRIBANOS CIUDAD DE BUENOS AIRES
ACTUACIÓN NOTARIAL
María Silvina Lasarte
ESCRIBANA
MATRICULA
HACE CONSTAR
Que la presente fotocopia concuerda fielmente con su original que he tenido a la vista
07 MAY 2006

N 006133125

representación de la Sociedad **"MorphoSys AG"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alternadamente, se presenten **exclusivamente** ante las autoridades de **COLOMBIA**, que correspondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "... ESCRITURA NÚMERO: TREINTA Y SEIS.- ... En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ... el día VEINTICUATRO de ABRIL del año DOS MIL SEIS, ante mí ... Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria número 27-20383892-7, domiciliada legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad y de mi conocimiento personal, doy fe.- INTERVIENE: por su propio derecho y la compareciente, EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del PODER que le fuera conferido en Munich, Alemania, el 3 de marzo de 2006, por la Sociedad "MorphoSys AG", con domicilio en Lena-Christ Straße 48, D-82152 Planegg, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido en idioma inglés y castellano, certificadas las firmas y la representación por notario en idioma castellano, legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la Traductora Pública Laura Thieberger. b) Que la compareciente en virtud de lo manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento. En consecuencia, me hace

REPUBLICA DE COLOMBIA
MARIA EUGENIA URIBE DE URIBE
NOTARIA
Notaría 27 Bogotá D C

LA SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
HACE CONSTAR
Que la anterior copia coincide con la que se tuvo a la vista
07 MAY 2006

entrega en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto textualmente dice: "MOELLER & CO (Sigue texto en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s MorphoSys AG domiciliados en Lena-Christ Straße 48, D-82152 Planegg, Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER indistintamente poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ... sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ... en Sudamérica, Centroamérica .., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que imiten su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán presentarse con escritos,

N 006133126

querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte. Dado y firmado en.- Siguen dos firmas ilegibles.".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder y de la representación invocada, realizada en idioma nacional, por el Notario de la Ciudad de Munich, República Federal de Alemania, Oliver Vossius, la que transcripta textualmente dice: "Repertorio No. V 440/2006.- Yo, el infrascrito sustituto de Notario Dr. Vossius con vecindad en la Ciudad de Munich, Republica Federal de Alemania, debidamente facultado y jurado CERTIFICO ser auténticas las firmas, puestas al pie del documento anexo, por haber sido suscritas dichas firmas ante mi el día de hoy por el señor y la señora Don David Lemus, miembro de la junta ejecutiva, nacido el 11 de noviembre del 1962, vecino de Munich, R.F.A., de nacionalidad alemana, mayor de edad, titular de tarjeta de identidad, y Doña Dr. Marlies Sproll, miembro de la junta ejecutiva, nacida el 9 de maio de 1958, vecino de Gauting, R.F.A., de nacionalidad alemana, mayor de edad, titular de tarjeta de identidad alemana. intervienen en nombre y representación de la sociedad mercantil Morphosys AG com sede social a Martinsried, comunidade de Planegg, Registro Mercantil del Tribunal de Munich No. HRB 82102, con domicilio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URIBE
NOTARIA
Notaria 27 Bogotá D.C.

CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA D.C.
ESCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27)
CONSTA
Esta fotocopia coincide con el documento que he tenido a la vista
07 MAY 2008

de Lena-Christ-Strasse 48, D-82152 Martinsried, Republica Federal de Alemania. Certificado de representación será añadido al presente documento. Munich, viernes 3 de marzo de 2006.- Sigue una firma ilegible (aclarado): Dr. Oliver Vossius – Notario. (Consta adherido sobre precinto un sello notarial).- CERTIFICADO NOTARIAL - Según inspección del Registro Mercantil del tribunal de Munich, Republica Federal de Alemania, del 2 de marzo del 2006 yo CERTIFICO Y DOY FE que alli esta registrada bajo el número HRB 121023 la sociedad por acciones Morphosys AG con la sede social a Martinsricd, comunidad de Planegg y que los dos señores Dr. Marlies Sproll y David Lemus tienen la capacidad legal necesaria para formalizar el presente documento como miembros de la junta ejecutiva mancomunados de la dicha sociedad, ambos teniendo la capacidad legal para intervenir en nombre y por cuenta de la dicha sociedad por acciones y especialmente de firmar da dicha procura. Munich, viernes 3 de marzo de 2006. Sigue una firma ilegible (aclarado): Dr. Oliver Vossius – Notario. (Hay un sello notarial).".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación sigue la legalización de la firma y sello del notario, en idioma alemán, efectuada por el Vicepresidente del Tribunal Regional de Munich I; Baviera, Thomas Spielbauer (Sello de Apostilla de la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961).- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA (Sobre papel con membrete de) MOELLER & CO-América Latina – Agentes de la Propiedad Intelectual, figura el Poder otorgado por la Sociedad "MorphoSys AG", con sede en Planegg, Alemania, redactado en idioma nacional, a continuación del que aparecen los siguientes textos que traducidos dicen:) La versión en inglés es para su información únicamente. (A continuación figura un Certificado Notarial en idioma nacional). APOSTILLA (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961).- País: República Federal de Alemania.- Este instrumento

N 006133127

público fue firmado por el Dr. Oliver Vossius, en su carácter de Escribano, estando provisto del sello del Escribano Dr. Oliver Vossius de Munich. Certificado en Munich el 6 de marzo de 2006 por la Presidente del Tribunal Regional de Munich I con el N° 910 a – (Sello:) La Presidente del Tribunal Regional de Munich I, Baviera – Firma en Sustitución (Firmado y aclarado:) Thomas Spielbauer – Vicepresidente: ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes del documento de referencia que en los idiomas inglés y alemán he tenido a la vista y he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, el 12 de abril de 2006.- Hay una firma ilegible y un sello que dice: "LAURA THIEBERGER – MATRICULA DE TRADUCTORES – ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 93 – (La Plata) – INGLÉS - Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173.".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-6422/06. Sigue una firma ilegible: MÓNICA TERESITA CASERES".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso hay un sello timbrador ...- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, realizada por el Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires, ...- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- ... - LEÍDO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA [illegible] LASARTE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 100 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA

MARÍA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaría 27 Bogotá D.C.

CONSTA EN
07 MAY 2008

ACTUACIÓN NOTARIAL

N 006133128

APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 006133115 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue mi firma y mi sello notarial".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos NO podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Yo, la Escribana Autorizante advierto a la compareciente, a tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 110 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 006133125 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA VEINTISIETE (27)
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGE CONSTAR
Que esta fotocopia coincide con una escrita
estática que se le presentó
07 MAY 2008

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES
CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

N 0061331

COLEGIO DE ESCRIBANOS de la CIUDAD DE BUENOS AIRES

NOTARIA VEINTISIETE (27)
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

HACE CONSTAR:

Que esta fotocopia cincida con su copia fotostática que se ha tenido a la vista.

07 MAY 2008

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MARÍA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27 Bogotá D.C.

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

LEGALIZACION

L 006984869

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE **obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N°** 060426160758/5 **La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.**

COLEGIO DE ESCRIBANOS · LEGALIZACION · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPUBLICA ARGENTINA

Buenos Aires, Miércoles 26 de Abril de 2006

ESC. ISAAC RAUL MOLINA
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

LA SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA

REPUBLICA DE COLOMBIA

HACE CONSTAR:

Que esta fotocopia coincide con la vista que se ha tenido a la vista

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaría 27 Bogotá D.C.

07 MAY 2006

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MARÍA EUGENIA ROJAS DE URIBE
NOTARIA

Notaría 27 Bogotá D.C.

NOTARÍA VEINTISIETE (27) DEL
CÍRCULO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ

HACE CONSTAR:

Que esta fotocopia cinco (5) Con una copia
fotostática que tuvo a la vista.

BUENOS

APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00070652

1. PAIS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por ISAAC RAUL MOLINA

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERO

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 26/04/2006

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 060426044589

9. Sello / Timbre

10. Firma

ESC. JORGE M. LANZON
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADO

SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27)
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
REPUBLICA DE COLOMBIA

HACE CONSTAR:

Que esta fotocopia coincide con la que se le presentó
EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaría 27 Bogotá D.C.

MAY 2006

16

Protocolo No. R 265/2008

He explicado la prohibición de intervención según § 3 párrafo 1 No 7 Ley de Documentación. A mi pregunta, si existe alguna versión previa en sentido de la norma, se contesto de forma negativa.

Yo certifico la firma rendida ante mi persona:

Del señor Dr. Andreas **M e n r a d**,
Nacido el 5 de agosto de 1960
- Conocido en persona

- con domicilio de negocios en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178.

Berlín, 2 de marzo de 2006
Firma
Notario

Calculo de gastos según §§ 141, 154 reglamento de costos

Valor comercial: 12.000,00 Euros

Tarifa de legalización §§ 32.45 1	15,00 Euro
Tarifa de gestión § 58	15,00 Euro
Gastos papelería §§ 136, 152	2,00 Euro
Gastos correo §§ 137, 152	4,32 Euro
	36,32 Euro
16 % IVA	5,81 Euro
	42,13 Euro

Berlín, 2 de marzo de 2006
Firma Notario

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

APOSTILLA

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

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2. está firmado por el Dr. Oliver Vossius

3. en su calidad de Notario

4 el documento está proveído con el sello del Notario Dr. Oliver Vossius en Munich

confirmado

5. en Munich 6. el 13 de julio de 2006

7. por la presidente de la audiencia provincial en Munich I

8. bajo el no. 910 a

9. Sello: 10. Firma
   En reemplazo

   Firma
   Thomas Spielbauer
   Vicepresidente

Sello de la presidente de la audiencia provincia de Munich

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

18

APOSTILLA

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

1. País: República Federal de Alemania

   Este documento público

2 está firmado por el Dr. Oliver Vossius

3. en su calidad de Notario

4 el documento está proveído con el sello del Notario Dr. Oliver Vossius en Munich

confirmado

5. en Munich 6. el 13 de julio de 2006

7 por la presidente de la audiencia provincial en Munich I

8. bajo el no. 910 a

9. Sello: 10. Firma
   En reemplazo

   Firma
   Thomas Spielbauer
   Vicepresidente

Sello de la presidente de la audiencia provincia de Munich

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

5324AACO
mit Anlage + Abschr.

COLOMBIA

V 1879

DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT

Los suscritos,
(We, the undersigned)

1) Andreas MENRAD
con domicilio en Oranienburg, Alemania
(domiciled in)

2) Josef PRASSLER
con domicilio en Germering, Alemania
(domiciled in)

3) Armin WEIDMANN
con domicilio en Dießer a. Ammersee, Alemania
(domiciled in)

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Identificación y caracterización de anticuerpos anti-ED-B-fibronectina bloqueantes de la función

y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios y anexidades a favor de
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its privileges and attachments, to)

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT - Berlin, Alemania y (and)
MorphoSys AG - Planegg, Alemania

X 1) A. Menrad 2) Prassler

3) A. Weidmann

V 1910

Urkundenrolle-Nr. R 265/2006

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

Die vor mir geleistete Unterschrift

des Herrn Dr. Andreas **M e n r a d**,
geboren am 5. August 1960,

- von Person bekannt -

geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

beglaubige ich.

Berlin, 2. März 2006

Notar

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO
Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I	15,00 €
Wegegebühr gem. § 58	15,00 €
Schreibauslagen §§ 136, 152	2,00 €
Postauslagen §§ 137, 152	4,32 €
	36,32 €
16 % Mehrwertsteuer	5,81 €
	42,13 €

Berlin, 2. März 2006

Notar

9101 a E - F.

21

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Dimitri Rempen
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel
   des Notars

Bestätigt

5. in Berlin 6. am 7. März 2006
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin
8. unter Nr. 9101 a E - F. 1110/2006
9. Siegel

10. Unterschrift
Im Auftrage

(Kupfernagel)
Vorsitzender Richter am Landgericht

22

Repertorio No. V 1879/2006

Yo, el infrascrito Notario con vecindad en la Ciudad de Munich, República Federal de Alemania, debidamente facultado y jurado

CERTIFICO

ser auténtica la firma, puesta al pie del documento anexo, por haber sido suscrita dicha firma ante mí el día de hoy por el señor

Don **Dr. Josef PRASSLER**,
nacido el 25 de agosto 1965,
vecino de Sandstraße 20, 82110 Germering, R.F.A.,
al quien yo, notario, conozco personalmente.

Munich, jueves 6 de julio de 2006

(Dr. Oliver VOSSIUS)
Notario

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von **Dr. Oliver Vossius**
3. in seiner Eigenschaft als **Notar**
4. Sie ist versehen mit dem Siegel des **Notars Dr. Oliver Vossius in München**

Bestätigt

5. in München 6. am **13. Juli 2006**
7. durch die Präsidentin des Landgerichts München I
8. unter Nr. 910 a
9. Siegel
10. Unterschrift
    In Vertretung:

Thomas Spielbauer
Vizepräsident

BAYERN * DIE PRÄSIDENTIN DES LANDGERICHTS

25

Repertorio No. V 1910/2006

Yo, el infrascrito Notario con vecindad en la Ciudad de Munich, República Federal de Alemania, debidamente facultado y jurado

CERTIFICO

ser auténtica la firma, puesta al pie del documento anexo, por haber sido puesta dicha firma en mi presencia el día de hoy por el señor

Don **Armin WEIDMANN**,
nacido el 27 de noviembre 1969,
vecino de Vorhölzlstrasse 3, D-86911 Diessen am Ammersee, R.F.A.,
de nacionalidad alemana,
mayor de edad,
al quien yo, notario, conozco personalmente.

Munich, el 11 de julio de 2006

DR. OLIVER VOSSIUS NOTAR IN MÜNCHEN

(Dr. Oliver VOSSIUS)
Notario

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

   Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von **Dr. Oliver Vossius**

3. in seiner Eigenschaft als **Notar**

4. Sie ist versehen mit dem Siegel des **Notars Dr. Oliver Vossius in München**

Bestätigt

5. in München 6. am 13. Juli 2006

7. durch die Präsidentin des Landgerichts München I

8. unter Nr. 910 a

9. Siegel

10. Unterschrift
In Vertretung

Thomas Spielbauer

Thomas Spielbauer
Vizepräsident

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Mai 2007 (18.05.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/054120 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C12N 15/13 (2006.01)	*G01N 33/53* (2006.01)
C12N 15/70 (2006.01)	*G01N 33/563* (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)	*G01N 33/574* (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)	*A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)	*A61K 47/48* (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)	*A01K 67/00* (2006.01)
C07K 19/00 (2006.01)	*A61P 35/00* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/012185

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. November 2005 (09.11.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE). MORPHOSYS AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Lena-Christ-Strasse 48, 82152 Planegg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allertstrasse 7, 16515 Oranienburg (DE). PRASSLER, Josef [DE/DE]; Sandstrasse 20, 82110 Germering (DE). WEIDMANN, Armin [DE/DE]; Vorhölzer Strasse 3, 86911 Diesser am Ammersee (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2007/054120 A1

(54) Title: IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF FUNCTION-BLOCKING ANTI-ED-B-FIBRONECTIN ANTIBODIES

(54) Bezeichnung: IDENTIFIZIERUNG UND CHARAKTERISIERUNG VON FUNKTIONSBLOCKIERENDEN ANTI-ED-B-FIBRONEKTIN ANTIKÖRPERN

(57) Abstract: The invention relates to recombinant polypeptides, in particular antibodies or antibody fragments, which are able to bind the ED-B isoform of fibronectin and block the function thereof. Further diagnostic and pharmaceutical application of the polypeptides of the invention is also disclosed.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft rekombinante Polypeptide, insbesondere Antikörper oder Antikörperfragmente, die ED-B-Isoform von Fibronektin binden und deren Funktion blockieren können. Weiterhin wird die diagnostische und pharmazeutische Anwendung der erfindungsgemäßen Polypeptide offenbart.

Identifizierung und Charakterisierung von funktionsblockierenden anti-ED-B-Fibronektin Antikörpern

Beschreibung

Die Erfindung betrifft rekombinante Polypeptide, insbesondere Antikörper oder Antikörperfragmente, die an die ED-B-Isoform von Fibronektin binden und deren Funktion blockieren können. Weiterhin wird die diagnostische und pharmazeutische Anwendung der erfindungsgemäßen Polypeptide offenbart.

Während der Tumorentstehung und Progression wird die extrazelluläre Matrix (ECM), in welcher der Tumor wächst, durch proteolytischen Abbau von bereits existierender ECM umgebaut. Dieser Prozess generiert eine vom Tumor induzierte Matrix, die sich von der im normalen Gewebe vorkommenden ECM unterscheidet. Die tumorinduzierte ECM scheint die optimale Umgebung für das Tumorwachstum- und die Tumorangiogenese zu sein (1-4).

Bei der Tumorangiogenese bilden sich neue Blutgefäße aus bereits existierenden Gefäßen. Dieser Prozess setzt die Proteolyse von ECM, das zielgerichtete Wachstum und Differenzierung von Endothelzellen in neue Gefäßstrukturen voraus, die essentiell für das weitere Tumorwachstum sind (5).

Fibronektine sind eine wichtige Klasse von Matrix-Glykoproteinen. Ihre Hauptrolle besteht darin, das Anhaften von Zellen an eine Vielzahl verschiedener extrazellulärer Matrizes zu ermöglichen. Das Vorhandensein von Fibronektinen auf der Oberfläche von nicht-transformierten Zellen in Kultur sowie deren Abwesenheit bei transformierten Zellen führte zur Identifizierung von Fibronektinen als wichtigen Adhäsionsproteinen. Sie wechselwirken mit zahlreichen verschiedenen anderen Molekülen, z.B. Collagen, Heparansulfat-Proteoglykanen und Fibrin, und regulieren damit die Zellform und den Aufbau des Zytoskeletts. Weiterhin sind sie verantwortlich

für Zellmigration und Zelldifferenzierung während der Embryogenese. Sie sind außerdem wichtig für die Wundheilung, bei der sie die Wanderung von Makrophagen und anderen Immunzellen in das betroffene Gebiet ermöglichen, und bei der Bildung von Blutgerinnseln, indem sie das Anheften von Blutplättchen an beschädigte Regionen der Blutgefäße ermöglichen.

Fibronektine sind Dimere zweier ähnlicher Peptide, wobei jede Kette ungefähr 60-70 nm lang ist. Wenigstens 20 verschiedene Fibronektin-Ketten sind identifiziert worden, von denen alle durch alternatives Spleißen des RNA-Transkripts eines einzigen Fibronektin-Gens erzeugt werden.

Fibronektine sind hochmolekulare, adhäsionsvermittelnde Glykoproteine, die eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Blutgefäßsystems spielen. Weiterhin wirken Fibronektine chemotaktisch auf Endothelzellen, modulieren die Wirkung von Wachstumsfaktoren und unterstützen das Längenwachstum von Endothelzellen während der Angiogenese (6-9). Eine Analyse vpm proteolytischen Fibronektin-Spaltprodukten zeigt, dass die Polypeptide aus sechs stark gefalteten Domänen bestehen, von denen jede Domäne wiederung so genannte Wiederholungssequenzen („repeats") enthält, deren Ähnlichkeiten hinsichtlich ihrer Aminosäuresequenz eine Klassifikation in drei Typen erlauben (Typ I, II, III). Die zentrale Region beider Ketten aus dem Dimer besteht aus einem Abschnitt von so genannten Typ-III-Repeats, die durchschnittlich 90 Aminosäuren lang sind (10). Strukturelle Studien haben ergeben, dass jeder Typ-III-Repeat aus sieben beta-Strängen besteht, die in zwei antiparallele Faltblätter gefaltet sind, wobei kurze Loop-Regionen als potentielle Protein-Protein-Wechselwirkungsstellen exponiert sind (11).

Die Typ-III-Repeats ermöglichen es, dass Fibronektine als Adhäsionsmoleküle fungieren, die mit Zelloberflächenmolekülen, den so genannten „Integrinen" interagieren. Der Begriff des Integrins wurde 1987 erstmals in (12) verwendet, um eine verwandte Gruppe von heterodimeren

Zelloberflächenmolekülen zu beschreiben, die als Vermittler zwischen der extrazellulären Matrix und dem intrazellulären Zytoskelett fungieren und so die Zelladhäsion und Migration induzieren. Diese heterodimeren Rezeptoren „integrieren" oder vermitteln also Signale vom extrazellulären Milieu mit spezifischen zellulären Funktionen. Bis heute sind 17 beta-Untereinheiten bekannt, die mit mehr als 20 alpha-Untereinheiten spezifisch und nicht kovalent interagieren können, um so mehr als 20 verschiedene Familien zu bilden (13). Insbesondere vermittelt die Sequenz RGDS, die sich im zehnten Repeat vom Typ III des Fibronektins befindet (III-10), die Wechselwirkung von Fibronektin mit wenigstens 8 verschiedenen Integrinen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass mindestens vier Integrine in einer RGDS-unabhängigen Weise spezifisch mit Fibronektin interagieren können (13). Die Gruppe der Wiederholungssequenzen vom Typ III umfasst neben den III7-, III8-, III9- und III10-Sequenzen auch die Repeats EIIIB und EIIIA (ED-B und ED-A).

Das ED-B-Fibronektin ist in normalem Gewebe von Erwachsenen (einzige Ausnahme: proliferierendes Endometrium) nicht nachweisbar, während es im fötalen Gewebe und beim Tumorwachstum stark exprimiert wird, neben einer stromalen lokalen Expression von ED-B. Darüber hinaus lokalisiert ED-B-Fibronektin perivaskulär um Blutgefäße, die sich während der Angiogenese neu gebildet haben. Aus diesem Grund ist ED-B-Fibronektin ein spezifisches Markerprotein für den Prozess der (Tumor-)Angiogenese (14).

Die ED-B-Domäne ist ein hochkonservierter, kompletter Typ-III-Homologiebaustein, bestehend aus 91 Aminosäuren. Der Homologiegrad zwischen Mensch und Ratte beträgt 100 %, zwischen Mensch und Huhn 96 %. Über die Funktion der ED-B-Domäne ist in der Literatur sehr wenig bekannt. Einige wenige Publikationen (15-17) spekulieren über eine generelle adhäsionsvermittelnde Wirkung für verschiedene Zellen. Eine spezifische Wirkung auf Endothelzellen wurde bisher noch nicht gezeigt.

In WO 02/20563 wurde gezeigt, dass rekombinantes ED-B eine spezifische

pro-angiogene Wirkung *in vitro* zeigt: (i) die Proliferation von bFGF-stimulierten humanen dermalen microvaskulären Endothelzellen (HDMVEc) wird von rekombinantem ED-B verstärkt, (ii) das Protein vermittelt die Adhäsion von HDMVEC und (iii) rekombinantes ED-B stimuliert die Invasion und Differenzierung (tube formation) von HDMVEc in Kollagengelen.

Weiterhin konnten diese ED-B-vermittelten Effekte durch synthetische Peptide, die aus der ED-B-Domäne abgeleitet wurden, spezifisch blockiert werden. Die Peptidsequenzen stellen somit die Bindungsregion für einen ED-B-spezifischen Rezeptor auf der Endothelzelloberfläche dar, der mittels Affinitätschromatographie als das $\alpha_2\beta_1$-Integrin identifiziert wurde. Die spezifische Interaktion zwischen dem $\alpha_2\beta_1$-Integrin und der ED-B-Domäne war bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Ferner werden in WO 02/20563 Proteine offenbart, die spezifisch durch die ED-B-Fibronektindomäne reguliert werden und welche das $\alpha_2\beta_1$-Integrin, die fokale Adhäsionskinase, den CD6-Ligand (ALCAM), die alpha-Kette des Vitronektinrezeptors, die integrierte alpha 8-Untereinheit oder den Precursor des Follistatin-verwandten Proteins umfasst.

Eine Vielzahl von Integrinrezeptoren mit teilweise überlappenden Eigenschaften werden von Endothelzellen exprimiert (Lit.: DG Stupack und DA Cheresh, SciSTKE, 2002 Feb 12; 2002). Diese Expressionsmuster zeigen, dass verschiedene Integrine (z.B. alphavbeta3 und alpha5beta1) ähnliche biologische Phänomene (Adhäsion, Migration und Überleben) vermitteln und daher redundante Systeme für die Endothelzelle darstellen, die ihr Verhalten und Überleben absichern. Bisher war bekannt, dass alpha2beta1 mit seinen natürlichen Liganden, den Kollagenen, interagiert. Die Blockade dieser Interaktion kann zu einer anti-angiogenen Wirkung führen (Y Funahashi et al. Cancer Res. 62:6116-6123, 2002).

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung von

funktionsblockierenden Bindemolekülen, wie z.B. Antikörpern, die Rezeptorbindungsstellen der ED-B-Domäne spezifisch blockieren. Diese Bindemoleküle besitzen eine anti-angiogene Wirkung auf (Tumor-) Endothelzellen. Im Gegensatz zum relativ breit exprimierten $\alpha_2\beta_1$-Integrin stellt die ED-B-Domäne ein ideales und spezifisches Zielmolekül für solche Bindemoleküle dar.

Die Struktur von ED-B macht die Entwicklung von monoklonalen und polyklonalen Antikörpern schwierig, da damit zu rechnen ist, dass ED-B eine geringe Immunogenität *in vivo* hat. So reagiert der Antikörper BC-1 (J. Cell Biol. 108 (1989), 1139-1148) mit einem kryptischen Epitop von Fibronektin, das nur in Anwesenheit von ED-B vorliegt und daher nicht direkt mit ED-B. Der Antikörper L19 (Tarli et al. Blood 94 (1999), 192-198 und WO 01/62800), der durch Verwendung von rekombinantem ED-B als Immunogen erzeugt wurde, ist wiederum biologisch inaktiv, d.h. er kann die Zelladhäsion an ED-B nicht signifikant kennen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass funktionsblockierende ED-B-Bindemoleküle hergestellt werden können, wie etwa der ED-B-funktionsblockierende Antikörper MOR03255, die die Adhäsion von Zellen an ED-B stark hemmen und *in vivo* eine signifikante Verringerung des Tumorwachstums herbeiführen. Die durch die erfindungsgemäßen Bindemoleküle bewirkte Blockade von ED-B kann offensichtlich nicht durch kompensatorische Mechanismen der Kollagen-Integrin Interaktion ausgeglichen werden.

Mittels der HuCAL®-GOLD-Antikörperbibliothek, einer Bibliothek mit etwa 1,6 x 10E10 unterschiedlichen Antikörpern im Fab-Fragmentformat, die ausgehend von den HuCAL-Konsensussequenzen (WO 97/08320; Knappik A, Ge L, Honegger A, Pack P, Fischer M, Wellnhofer G, Hoess A, Wolle J, Pluckthun A, and Virnekas B (2000) J. Mol. Biol. 296:57-86) durch Diversifikation entsprechend der Diversitat humaner Antikörper in allen sechs

30

CDR-Bereichen generiert wurde und mittels CysDisplay (WO 01/05950), einer Variante des Phagendisplay-Verfahrens, durchmustert wird, wurden in den zur vorliegenden Erfindung führenden Versuchen funktionsblockierende und selektiv an die ED-B-Domäne bindende Fab-Antikörperfragmente identifiziert. Die Wirksamkeit dieser Antikörperfragmente konnte in einem *in vitro* Adhäsionstest gezeigt werden, der die spezifische Interaktion zwischen rekombinantem ED-B und isolierten HDMVEc widerspiegelt. Durch gezielte Veränderung der Bindemoleküle konnte die Bindeaffinität an die ED-B-Domäne erheblich verbessert werden. Ferner konnte *in vivo* gezeigt werden, dass die Bindemoleküle in einem Tiermodell das Wachstum von Tumoren hemmen.

Ein erster Aspekt der Erfindung ist somit ein Polypeptid, das
(i)spezifisch an die ED-B-Domäne von Fibronektin bindet und
(ii)die Interaktion zwischen der ED-B-Domäne und ihrem Rezeptor inhibiert.

Das erfindungsgemäße Polypeptid ist vorzugsweise ein Antikörper oder Antikörperfragment. Der Begriff „Antikörper" im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst polyklonale, monoklonale, chimäre, humanisierte oder humane Antikörper sowie rekombinante Antikörper, z.B. einzelkettige Antikörper, oder Antigen-bindende Antikörperfragmente, z.B monovalente Antikörperfragmente wie etwa Fab-Fragmente oder scFv-Fragmente, oder divalente Antikörperfragmente wie etwa $F(ab')_2$-Fragmente.

Erfindungswesentlich ist in diesem Zusammenhang, dass die Antikörper eine oder mehrere Antigenbindungsstellen enthalten, welche die o.g. Voraussetzungen, d.h. spezifische Bindung an die ED-B-Domäne und Inhibition der Interaktion zwischen der ED-B-Domäne und ihrem Rezeptor, insbesondere ihrem Rezeptor auf Endothelzellen, erfüllen. Diese Antigenbindungseigenschaften werden vorzugsweise durch Kombination einer VH- und VL-Region erreicht, wobei diese Regionen aus so genannten Gerüstregionen (FR1, FR2, FR3 und FR4) sowie den die Antigenbindung

vermittelnden CDR-Regionen (H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3 für die VH-Region und L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3 für die VL-Region) aufgebaut sind.

Das erfindungsgemäße Polypeptid besitzt vorzugsweise eine Affinität für die ED-B-Domäne entsprechend einem K_D-Wert ≤ 1 µM, vorzugsweise ≤ 100 nM, besonders bevorzugt ≤ 10 nM, noch mehr bevorzugt ≤ 1 nM und am meisten bevorzugt ≤ 0,1 nM, wobei die Affinität wie in den Beispielen angegeben durch einen Test am BIAcore® System ermittelt werden kann.

Das erfindungsgemäße Polypeptid zeichnet aus, dass es spezifisch an die ED-B-Domäne von Fibronektin bindet, d.h. es bindet mit einer signifikant geringeren Affinität an andere Fibronektindomänen, insbesondere an die Fibronektindomäne 6 (FN6) oder/und die Fibronektindomänen 7-8-9 (7-8-9). In einer bevorzugten Ausführungsform bindet das erfindungsgemäße Polypeptid und die Fibronektin ED-B-Domäne mit um mindestens den Faktor 2, insbesondere um mindestens den Faktor 5 und besonders bevorzugt um mindestens den Faktor 10 höheren Affinität als an FN6 oder/und 7-8-9, wie etwa durch den in den Beispielen angegebenen Bindetest ermittelt werden kann.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform zeigt das erfindungsgemäße Polypeptid *in vitro* eine Hemmung der Adhäsion von rekombinantem ED-B an HDMVEc-Zellen zeigt, vorzugsweise eine Hemmung von mindestens 50 % und besonders bevorzugt von mindestens 75 % in einer Konzentration von jeweils 10 µg/ml.

Darüber hinaus ist es bevorzugt, dass das erfindungsgemäße Polypeptid *in vivo* eine Hemmung des Wachstums eines durch Implantation von F9-Teratokarzinomzellen (ATCC CRL-1720) in Versuchstieren, beispielsweise Nacktmäusen, erzeugten Tumors zeigt.

Das erfindungsgemäße Polypeptid ist vorzugsweise ausgewählt aus

Antikörpern und Antikörperfragmenten, umfassend

(a)eine VH-Region

(i)kodiert von einer Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 1 (MOR 02610), SEQ ID NO. 5 (MOR 02611), SEQ ID NO. 9 (MOR 02613), SEQ ID NO. 13 (MOR 02614), SEQ ID NO. 17 (MOR 02616), SEQ ID NO. 21 (MOR 02618), SEQ ID NO. 25 (MOR 02619), SEQ ID NO. 29 (MOR 02622), SEQ ID NO. 33 (MOR 02715), SEQ ID NO. 37 (MOR 02718), SEQI ID NO. 41 (MOR 02721), SEQ ID NO. 45 (MOR 02722) oder zumindest eine H-CDR1-, H-CDR-2- oder/und H-CDR3-Region einer der genannten VH-Regionen oder

(ii)abgeleitet von einer VH-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer H-CDR-Region oder/und

(b)eine VL-Region

(i)kodiert von einer Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 3 (MOR 02610), SEQ ID NO. 7 (MOR 02611), SEQ ID NO. 11 (MOR 02613), SEQ ID NO. 15 (MOR 02614), SEQ ID NO. 19 (MOR 02616), SEQ ID NO. 23 (MOR 02618), SEQ ID NO. 27 (MOR 02619), SEQ ID NO. 31 (MOR 02622), SEQ ID NO. 35 (MOR 02715), SEQ ID NO. 39 (MOR 02718), SEQI ID NO. 43 (MOR 02721), SEQ ID NO. 47 (MOR 02722) oder zumindest eine L-CDR1-, L-CDR2- oder/und L-CDR3-Region einer der genannten VL-Regionen oder

(ii)abgeleitet von einer VL-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer L-CDR-Region.

Bevorzugt sind in der VL-Region Veränderungen der L-CDR3-Region oder/und in der VH-Region Veränderungen der H-CDR2-Region.

Beispielsweise weist das erfindungsgemäße Polypeptid eine VL-Region auf, die abgeleitet ist von der VL-Region kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 27 (MOR 02619) oder SEQ ID NO. 35 (MOR 02715). Besonders bevorzugt ist ein Polypeptid, umfassend eine VH-Region

(i)kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 25 (MOR 02619) oder

SEQ ID NO. 33 (MOR 02715) oder zumindest eine H-CDR1-, H-CDR-2- oder/und H-CDR3-Region einer der genannten VH-Regionen oder

(ii)abgeleitet von einer VH-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer H-CDR-Region.

Bevorzugt weist das Polypeptid eine VH-Region auf, die abgeleitet ist durch Veränderung der H-CDR2-Region von einer VH-Region kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 25 (MOR 02619) oder SEQ ID NO. 33 (MOR 02715). Besonders bevorzugt ist dabei ein Polypeptid, umfassend

(a)eine VH-Region

(i)kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 63 (MOR 03243), SEQ ID NO. 67 (MOR 03245), SEQ ID NO. 71 (MOR 03246), SEQ ID NO. 75 (MOR 03251), SEQ ID NO. 79 (MOR 03252), SEQ ID NO. 81 (MOR 03253), SEQ ID NO. 83 (MOR 03255), SEQ ID NO. 85 (MOR 03257), SEQ ID NO. 87 (MOR 03258) oder zumindest die H-CDR2-Region einer der genannten VH-Regionen oder

(ii)abgeleitet von einer VH-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer H-CDR-Region oder/und

(b)eine VL-Region

(i)kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 65 (MOR 03243), SEQ ID NO. 69 (MOR 03245), SEQ ID NO. 73 (MOR 03246), SEQ ID NO. 77 (MOR 03251 sowie MOR03252, MOR03253, MOR03255 und MOR03257), SEQ ID NO. 89 (MOR 03258) oder zumindest die L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region einer der genannten VL-Regionen oder

(ii)abgeleitet von einer VL-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer L-CDR-Region.

Spezifische Beispiele für erfindungsgemäße Polypeptid sind wie folgt:

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 1 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 3 (MOR 02610) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region

34

davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 5 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 7 (MOR 02611) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 9 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 11 (MOR 02613) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 13 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 15 (MOR 02614) einer zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 17 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 19 (MOR 02616) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 21 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 23 (MOR 02618) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 27 (MOR 02619) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 29 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 31 (MOR 02622) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 33 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 35 (MOR 02715) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 37 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 39 (MOR 02718) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 41 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 43 (MOR 02721) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 45 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 47 (MOR 02722) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 49 (MOR 03055) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 51 (MOR 03066) oder zumindest

einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 53 (MOR 03075) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 55 (MOR 03069) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 57 (MOR 03071) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 33 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 59 (MOR 03064) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 33 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 61 (MOR 03062) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 63 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 65 (MOR 03243) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 67 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 69 (MOR 03245) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 71 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 73 (MOR 03246) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 75 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03251) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 79 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03252) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 81 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03253) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 83 und die VR-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03255) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 85 und

die VR-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03257) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Ein Polypeptid, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 87 und die VR-Region kodiert von SEQ ID NO. 89 (MOR 03258) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region davon.

Der Aufbau der VH- und VR-Ketten der erfindungsgemäßen Polypeptide ist wie folgt:

VH-Kette:

- Die Framework 1-Region reicht von nt 1-78 (also 26 aa), das letzte Codon (aa) von FR1 ist immer: TCC (Cys).
- Die "CDR1-Region" kann zwei verschiedene Längen aufweisen, entweder 30 nt (10 aa) (möglich in Familien VH1A, VH1B, 3, 4 und 5); oder 36 nt (12 aa) (möglich in Familien VH2, VH4 und VH6).
- Die Framework 2-Region weist immer 33 nt (also 11 aa) auf, das erste Codon (aa) von FR2 ist immer: TGG (Trp), die letzten beiden Codons sind immer CTC.GAG (LeuGlu).
- Die "CDR2-Region" kann drei verschiedene Längen aufweisen, entweder 57 nt (19 aa) (möglich in Familien VH2 und VH4); 60 nt (20 aa) (möglich in Familien VH1A, VH1B, 3 und 5) oder 63 nt (21 aa) (möglich in Familie VH6).
- Die Framework 3-Region weist immer 96 nt (also 32 aa) auf, das dritte Codon (aa) von FR3 ist immer: ACC (Thr), die letzten fünf Codons sind immer TAT.TAT.TGC.GCG.CGT (Tyr Tyr Cys Ala Arg).
- Die "CDR3-Region" kann mehrere verschiedene Längen aufweisen, von 12-69 nt (4-23 aa) (in allen Familien VH2 und VH4); 60 nt (20 aa) (möglich in Familien VH1A, VH1B, 3 und 5) oder 63 nt (21 aa) (möglich in Familie VH6).
- Die Framework 4-Region weist immer 33 nt (also 11 aa) und ist in allen 7 Familien identisch: TGG.GGC.CAA.GGC.ACC.CTG.GTG.ACG.GTT.

AGC.TCA

VL kappa-Kette:

- Die Framework 1-Region reicht von nt 1-69 (also 23 aa), das letzte Codon (aa) von FR1 ist immer: TGC (Cys).
- Die "CDR1-Region" kann vier verschiedene Längen aufweisen, entweder 24 nt (8 aa) (möglich in Familien Vk1 und Vk3); 27 nt (9 aa) (möglich in Familie Vk3); 39 nt (13 aa) (möglich in Familie Vk2); oder 42 nt (14 aa) (möglich in Familie Vk4); erstes Codon (aa) immer AGA (Arg), vorletztes Codon (aa) von CDR1-Region immer: CTG (Leu).
- Die Framework 2-Region weist immer 33 nt (also 11 aa) auf, die ersten beiden Codons (aa) von FR2 sind immer: TGG.TAC (Trp Tyr), das vorletzte Codon ist immer CCG (Pro).
- Die "CDR2-Region" weist immer 33 nt (also 11 aa) auf, wobei die ersten drei Codons (aa) immer CTA.TTA.ATT (Leu Leu Ile) sind.
- Die Framework 3-Region weist immer 96 nt (also 32 aa) auf, die ersten drei Codons (aa) von FR3 sind immer: GGG.GTC.CCG (Gly Val Pro), die letzten drei Codons sind immer TAT.TAT.TGC (Tyr Tyr Cys).
- Die "CDR3-Region" weist immer 24 nt (also 8 aa) auf, wobei das zweite Codon (aa) immer CAG (Gln) ist.
- Die Framework 4-Region weist immer 39 nt (also 13 aa) und ist in allen vier Familien identisch: ACC.TTT.GGC.CAG.GGT.ACG.AAA.GTT.GAA. ATT.AAA.CGT.ACG.

VL lambda-Kette:

- Die Framework 1-Region reicht von nt 1-66 (also 22 aa), das letzte Codon (aa) von FR1 ist immer: TGT (Cys).
- Die "CDR1-Region" kann drei verschiedene Längen aufweisen, entweder 33 nt (11 aa) (möglich in Familie Vl3); 39 nt (13 aa) (möglich in Familie Vl1); oder 42 nt (14 aa) (möglich in Familien Vl1 und Vl2).
- Die Framework 2-Region weist immer 33 nt (also 11 aa) auf, die ersten beiden Codons (aa) von FR2 sind immer: TGG.TAC (Trp Tyr), das drittletzte

Codon ist immer GCG (Ala).

- Die "CDR2-Region" weist immer 33 nt (also 11 aa) auf, wobei das dritte Codon (aa) immer ATT (Ile) ist, und die letzten drei Codons immer CGT.CCC.TCA (Arg Pro Ser) sind.
- Die Framework 3-Region weist immer 96 nt (also 32 aa) auf, wobei das erste Codon (aa) von FR3 immer: GGC (Gly) ist und die letzten vier Codons immer GAT.TAT.TAT.TGC (Asp Tyr Tyr Cys) sind.
- Die "CDR3-Region" kann drei verschiedene Langen aufweisen, entweder 24 nt (8 aa); 27 nt (9 aa); oder 30 nt (10 aa).
- Die Framework 4-Region weist immer 39 nt (also 13 aa) und ist in allen 3 Familien identisch: GTG.TTT.GGC.GGC.GGC.ACG.AAG.TTA.ACC. GTT.CTT. GGC.CAG.

Das erfindungsgemäße Polypeptid kann für therapeutische oder diagnostische Zwecke, z.B für eine *in vitro* oder *in vivo* Diagnose verwendet werden.

Für therapeutische Anwendungen kann das erfindungsgemäße Polypeptid in Form eines Konjugats mit einem therapeutischen Wirkstoff, beispielsweise ausgewählt aus Radio- oder Chemotherapeutika, z.B. niedermolekularen oder biologischen zytostatischen oder zytotoxischen Wirkstoffen, vorliegen. Die Konjugation des therapeutischen Wirkstoffs an das Polypeptid kann nach bekannten Methoden, vorzugsweise über eine kovalente Kopplung an reaktive Amino-, Carboxy-, Hydroxy- oder/und Thiolgruppen des Proteins, gegebenenfalls unter Verwendung von homo- oder heterobifunktionellen Linkern, nach bekannten Methoden erfolgen.

Darüber hinaus kann das Polypeptid auch in Form eines Fusionsproteins vorliegen, welches neben dem Antikörper, z.B. in Form eines IgG-Moleküls oder eines Fragments davon, ein daran fusioniertes Cytokin, z.B. IL2, Il12 oder TNFα-Polypeptid, enthält. Weiterhin kann das Fusionsprotein auf in Form eines bispezifischen Antikörpers vorliegen, wobei neben der Bindung

an die ED-B-Domäne eine Bindung an ein weiteres Antigen, bevorzugt ist. Weitere Antikörperspezifitäten bispezifischer Antikörper sind Bindedomänen gegen Chelatoren für diagnostisch oder/und therapeutisch relevante Radionuklide, z.B. α-, ß- oder γ-Strahler wie etwa ^{90}Y, diagnostische NIR (Nahinfrarot)-Farbstoffe, therapeutisch wirksame Farbstoffe, Oberflächenmoleküle auf immunologischen Effektorzellen (z.B. NK-Zellen, cytotoxische T-Zellen oder NKT-Zellen), angiogenese-relevante Integrine, insbesondere Bindedomänen, die deren Funktion blockieren (z.B. α_1, $ß_3$, $\alpha_1ß_3$, $\alpha_2ß_1$, $\alpha_2ß_2$), inaktivierende anti VEGF-Bindedomänen und inaktivierende Bindedomänen gegen VEGF-Rezeptor 1, 2 und 3.

Für diagnostische Anwendungen kann das Polypeptid in Form eines Konjugats einer diagnostisch nachweisbaren Markierungsgruppe, z.B. einer Markierungsgruppe für eine *in vitro* oder eine *in vivo* Diagnostik, vorliegen. Beispiele für Markierungsgruppen sind radioaktive Markierungsgruppen, NMR-, Farbstoff-, Enzym- und Fluoreszenz (z.B. Fluoreszenz im Nahinfrarotbereich)-Markierungsgruppen.

Für therapeutische Anwendungen wird das Polypeptid vorzugsweise als pharmazeutische Zusammensetzung formuliert, die als Wirkstoff das erfindungsgemäße Polypeptid, gegebenenfalls weitere Wirkstoffe sowie pharmakologisch übliche Träger, Hilfsstoffe oder/und Verdünnungsmittel enthält. Die pharmazeutische Zusammensetzung enthält den Wirkstoff in einer therapeutisch wirksamen Dosis, die von einem Fachmann auf einfache Weise durch *in vitro* Versuche, beispielsweise an geeigneten Zellkulturen, oder in Tiermodellen bestimmt werden kann. Die Verabreichung der Zusammensetzung erfolgt vorzugsweise durch Injektion oder Infusion, aber auch andere Arten der Verabreichung sind denkbar. Bevorzugt erfolgt eine intravenöse oder/und subkutane Verabreichung. Die Dosis des verabreichten Wirkstoffs hängt von der Art und Schwere der Erkrankung sowie dem Zustand des zu behandelnden Patienten ab. Bevorzugt wird die therapeutische Zusammensetzung mehrmals über einen längeren Zeitraum

von beispielsweise mindestens 2-4 Wochen verabreicht. Es wird in diesem Zusammenhang auf bekannte Verfahren zur Verabreichung von Antikörpern oder Antikörperkonjugaten, wie etwa in Ferarra, N. et al., Nature Reviews Drug Discovery, Volume 3, Mai 2004, 391-400 und Salgaller, M.L., Current Opinion in Molecular Therapeutics 2003 5(6):657-667, beschrieben, oder auf existierende Verabreichungsprotokolle für pharmazeutische Antikörper, wie Rituximab, CAMPATH, Remicade etc., verwiesen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung eine diagnostische Zusammensetzung, umfassend als diagnostisches Reagenz ein erfindungsgemäßes Polypeptid. Daneben kann die diagnostische Zusammensetzung noch weitere diagnostisch übliche Reagenzien, Träger, Hilfsstoffe oder/und Verdünnungsmittel enthalten. Die diagnostische Zusammensetzung enthält das Polypeptid in einer ausreichenden Menge, um einen diagnostischen Nachweis in dem jeweiligen Format, z.B. in einem *in vivo* oder *in vitro* Diagnostikformat zu ermöglichen. Es wird in diesem Zusammenhang auf bekannte Verfahren zur *in vivo* und *in vitro* Diagnostik unter Verwendung von markierten Antikörpern verwiesen.

Die pharmazeutische und diagnostische Zusammensetzung können zur Therapie und Diagnose aller Erkrankungen, die mit einer ED-B-Expression, beispielsweise einer stromalen oder/und perivaskulären ED-B-Expression einhergehen. Beispiele für solche Erkrankungen sind hyperproliferative Erkrankungen, z.B. Erkrankungen, die mit Angiogenese assoziiert sind, insbesondere Krebs, Augenhintergrunderkrankungen, hypertrophe Narben etc., Erkrankungen, die mit einer Fehlfunktion von Myofibroblasten assoziiert sind, z.B. Endometriose, arteroisklerotische Plaques etc. oder entzündliche Erkrankungen, z.B. Psoriasis, Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis oder Multiple Sklerose.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische oder diagnostische Zusammensetzung kann ein oder mehrere wirksame Polypeptide enthalten,

z.B. eine Kombination von Polypeptiden, die an unterschiedliche Bereiche der ED-B-Domäne binden. Die Zusammensetzungen sind zur Anwendung in der Human- und in der Veterinärmedizin geeignet.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Nukleinsäure, die für ein erfindungsgemäßes Polypeptid bzw. Fusionspolypeptid kodiert. Diese Nukleinsäure kann eine einzelsträngige oder doppelsträngige DNA oder eine RNA sein. Die Nukleinsäure ist vorzugsweise in operativer Verknüpfung mit einer Expressionskontrollsequenz, die eine Expression in einer geeigneten Wirtszelle bzw. einem geeigneten Wirtsorganismus ermöglicht. Die Nukleinsäure kann auf einem Vektor vorliegen, der zur Einführung in eine Wirtszelle oder einen Wirtsorganismus geeignet ist. Der Vektor kann beispielsweise ein prokaryontischer Vektor, geeignet zur Einführung prokaryontische Zellen, z.B. ein Plasmid oder Bakteriophage, sein. Andererseits kann der Vektor auch eine eukaryontischer Vektor, geeignet zur Einführung in eukaryontische Wirtzellen bzw. Wirtsorganismen, z.B. ein Plasmid, ein artifizielles Chromosom oder ein viraler Vektor, sein. Geeignete Vektoren sind dem Fachmann beispielsweise aus Sambrook et al. (1989), Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, und Ausubel et al. (1989), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, bekannt.

Noch ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Zelle, z.B. eine prokaryontische Zelle oder eine eukaryontische Zellen, wie etwa eine humane Zelle, die mit einer erfindungsgemäßen Nukleinsäure oder einem erfindungsgemäßen Vektor transformiert ist. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein nicht-humaner Organismus, z.B. ein transgenes Tier, das mit einer erfindungsgemäßen Nukleinsäure oder einem erfindungsgemäßen Vektor transformiert ist. Der Begriff „Transformation" im Rahmen der vorliegenden Erfindung beinhaltet dabei sämtliche Möglichkeiten zum Einbringen von fremden Nukleinsäuren in eine Zelle oder einen Organismus einschließlich Transfektion oder Infektion.

Das erfindungsgemäße Polypeptid kann durch Kultivierung einer erfindungsgemäßen Zelle oder eines erfindungsgemäßen nicht-humanen Organismus unter Bedingungen erfolgen, bei denen eine Expression des Polypeptids stattfindet, und anschließend das exprimierte Polypeptid, z.B. aus der Zelle, dem Kulturmedium, dem Organismus oder Ausscheidungsprodukten des Organismus, gewonnen wird.

Weiterhin soll die Erfindung durch die nachfolgenden Figuren und Beispiele erläutert werden:

Figur 1 zeigt die schematische Durchführung eines Inhibitionstests zur Identifizierung funktionell aktiver Antikörper.

Menschliche Endothelzellen, die aus Mikrogefäßen der Haut gewonnen wurden (human dermal microvessel endothelial cells, HDMVEc) wurden zusammen mit ED-B-spezifischen Fab-Antikörperfragmenten inkubiert. Die Anzahl der gebundenen Zellen wird mittels Kristallviolett-Färbung sichtbar gemacht und im Photometer gemessen. Hohe Farbintensität bedeutet viele adhärierte Zellen und kein bindungsblockierender Antikörper. Geringe Farbintensität bedeutet wenig Adhäsion und ein bindungsblockierender Antikörper.

Figur 2 zeigt ein Screening-Schema zur Identifizierung ED-B-Fibronektin-funktionsblockierender Antikörper mittel Fab-Fragment Display.

In einem ersten Schritt wird eine Panning-Prozedur mit rekombinantem ED-B durchgeführt. Die auf diese Weise erhaltenen Antikörperfragmente werden einem Spezifitätstest (ELISA), einem funktionellen Adhäsionstest sowie einer immunhistochemischen Untersuchung unterzogen. Danach wird die Affinität der diese Tests erfüllenden Antikörper bestimmt. Anschließend werden zur Verbesserung der Affinität Veränderungen in den CDR-Domänen

durchgeführt, wobei Affinitätsmaturation 1 eine Veränderung der L-CDR3-Domäne und Affinitätsmaturation 2 eine Veränderung der H-CDR2-Domäne bedeutet.

Nachdem die durch Affinitätsmaturation erhaltenen Antikörper zuvor genannten Tests durchlaufen haben, wird anschließend die *in vivo* Wirksamkeit getestet.

Figur 3 zeigt die Ergebnisse eines Spezifitätstests im ELISA-Format mit den durch Panning mit rekombinantem ED-B erzeugten Antikörper-Fab-Fragmenten.

ED-B bedeutet die Bindung an rekombinantes ED-B, 6-FN die Bindung an die rekombinante Fibronektin-Domäne 6, Domäne 7-8-9 bedeutet die Bindung an die rekombinanten Fibronektin-Domänen 7-8-9 (ohne ED-B) und Domäne 7-EDB-8-9 bedeutet die Bindung an die rekombinanten Fibronektin-Domänen 7-8-9 mit ED-B. Das Verhältnis von ED-B zu 6-FN bzw. 7-8-9 ergibt die Spezifität des untersuchten Antikörpers. AP-39 bedeutet ein kovalentes Dimer des biologisch inaktiven anti-ED-B scFv Antikörpers L19.

Figur 4 zeigt das Ergebnis eines Adhäsionstests mit den untersuchten Antikörpern.

Es wurde die Hemmung der Adhäsion von HDMVEc-Zellen an ED-B beschichtete Platten durch die angegebenen Fab-Fragmente bei Konzentrationen 25 µg/ml bzw. 0,4 µg/ml Fab untersucht. Die angegebenen Werte sind das Ergebnis einer Dreifach-Bestimmung.

Figur 5 zeigt das immunhistochemische Reaktionsmuster funktionsblockierender Anti-ED-B-Fab-Fragmente am Beispiel von MOR 02616. In den Figuren 5A und 5C sind die Ergebnisse mit einer Negativkontrolle (negative HuCAL-Fab) und in den Figuren 5B und 5D die

Ergebnisse mit dem Antikörper MOR 02616 an humanen Neuroblastomzellen-IRM Xenotransplantaten (Figuren 5A und 5B) sowie an murinen F9-Teratokarzinomzellen (Figuren 5C und 5D) gezeigt.

Cryoschnitte der Zellen (Dicke: 10 µm) wurden luftgetrocknet und anschließend für 10 min in eiskaltem Aceton fixiert. Danach wurden die Schnitte in PBS gewaschen und für 60 min mit 2 µg/ml MOR 02616 bzw. Negativkontrolle bei Raumtemperatur inkubiert. Als Sekundärantikörper wurde ein Peroxidase-markiertes polyklonales Ziege anti Human $F(ab)_2$ Antiserum (1:100 in PBS verdünnt, Dianova) in Kombination mit Diaminobenzidin (Sigma Chemicals) als chromogenes Substrat verwendet.

Figur 6 zeigt die Ergebnisse eines Spezifitätstests im ELISA-Format mit den durch Maturierung optimierten Antikörper Fab-Fragmenten.

Die Versuchsdurchführung war wie in Figur 3 beschrieben.

Figur 7 zeigt das immunhistochemische Reaktionsmuster des durch Maturierung optimierten Antikörper Fab-Fragments MOR 03255 an Cryostatschnitten von F9-Teratokarzinomzellen (Figur 7A) und an SKMEL-28 Human-Melanomzell-Xenotransplantaten in der Nacktmaus (Figur 7B).

Die Versuchsdurchführung war wie in Figur 5 beschrieben.

Figur 8 zeigt das Ergebnis eines Adhäsionstests mit den erfindungsgemäßen Antikörper Fab-Fragmenten gegenüber den Vergleichsantikörpern L19 und Ly6
0.3.

Die Versuchsdurchführung war ähnlich wie in Figur 4 beschrieben. Die Antikörperkonzentrationen waren 1 µl/ml, 10 µl/ml bzw. 20 µl/ml.

Figur 9 zeigt die Stabilität der erfindungsgemäßen Antikörper-Fab-Fragmente nach Inkubation für 4 h in Humanplasma bzw. PBS bei 37 °C.

Die Immunreaktivität wurde im ELISA-Test mit Konzentrationen im Bereich von 0,039 bis 5 µg/ml bestimmt. Als 100 %-Wert wurde das Signal mit 0,62 µg/ml in Humanplasma ohne Inkubation definiert.

Figur 10 zeigt die therapeutische Wirksamkeit von Anti-ED-B-funktionsblockierenden Fab-Antikörperfragmenten am Beispiel von MOR 03255.

Figur 11 zeigt die für die VH- und VL-Regionen der erfindungsgemäßen Antikörper kodierenden Nukleotidseqenzen.

Beispiel

1. Material und Methoden

1.1 Proteine und Antikörper

Aufgereinigte rekombinante Fibronektin-Domäne ED-B $(His)_6$, Fibronektin-Domäne 6 (6FN), Fibronektin-Domäne 7-8-9 und Domäne 7-ED-B-8-9 wurden nach Standardprozeduren (z.B. Sambrook et al., Molecular Cloning. A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Press) hergestellt.

Mausantikörper gegen gereinigten ED-B-Rezeptor wurden ebenfalls nach Standardverfahren hergestellt, indem einer Maus 50 µg gereinigter Rezeptor in Freund's Komplett-Adjuvanz verabreicht wurden, 3 Wochen später 25 µg gereinigter Rezeptor in Freund's Inkomplett-Adjuvanz verabreicht wurden und weitere 3 Wochen später alle Applikationen in Inkomplett-Adjuvanz intraperitoneal verabreicht wurden. 14 Tage nach der 3. Immunisierung wurde dann Blut über den Retroorbitalsinus entnommen.
Plasmafibronektin wurde von Sigma bezogen.

1.2 Selektion von ED-B spezifischen Phagen

Die Selektion wurde nach dem HuCAL® Gold Phage Selektionsprotokoll durchgeführt. Die HuCAL® Gold-Bibliothek wurde in sechs Framework-spezifische Pools unterteilt. Die ED-B spezifischen Phagen wurden in drei aufeinander folgenden Selektionsrunden an rekombinantem Protein immobilisiert in 96-Loch-Platten (Maxisorb, Nunc, Rochester , NY, USA) angereichert. Für das Panning A wurde die Platte mit 1 µg/Loch ED-B (His_6) (10 µg/ml in Ampuwa®) für 2 h bei 37 °C beschichtet. Für das Panning B wurde die Platte mit ED-B in derselben Konzentration in PBS (pH 7,2 mit 1 mM $MgCl_2$/1 mM $CaCl_2$) über Nacht bei 4 °C beschichtet. Die Platten wurden mit 5 % Magermilchpulver in PBS, 0,05 % Tween20 (Sigma, St. Louis, MO,

USA) (Blockierungspuffer) blockiert und mit 1 x 10^{13} HuCAL® Gold Phagen inkubiert, die mit einem Volumen Blockierungspuffer vorinkubiert worden waren. Für das Panning B wurden die Phagen zusätzlich mit 0,5 µg/ml Fibronektin-Domäne 6 vorinkubiert, um die Selektion von Bindemolekülen zu verringern, die spezifisch für die konservierte Struktur eines Typ3 Domänen-Repeats von Fibronektin sind. Nach einer Inkubation mit den Phagen für 2 h bei Raumtemperatur wurden die Löcher 5x mit PBS, 0,05 % Tween20 und 5x mit PBS gewaschen. Die verbleibenden Phagen wurden 20 mM Dithiothreitol (DTT) in 10mM Tris/HCl (pH 8,0) für 10 min bei Raumtemperatur eluiert. Anschließend erfolgte eine Inkubation mit E.coli TG-1 (Stratagene, OD_{600} = 0,5) zur Infektion. Danach wurden die Löcher mit E.coli TG-1 als zusätzlichem Elutionsschritt inkubiert.

1.3 Phagemidgewinnung, Phagenamplifikation und Aufreinigung

Die HuCAL® Gold Phagen wurden in 2x TY-Medium mit 34 µg/ml Chloramphenicol und 1 % Glucose (2x TY-CG) amplifiziert. Nach Infektion mit einem Helferphagen (VCSM13) bei 37 °C und einer OD_{600} von etwa 0,5, Zentrifugation und Resuspendierung in 2x TY-CG/50 µg/ml Kanamycin wurden die Zellen mit 0,25 mM IPTG induziert und über Nacht bei 22 °C kultiviert. Die Phagen wurden mit Polyethylenglycol aus dem Überstand präzipitiert (Ausubel et al. (1998), Current Protocols of Microbiology), in PBS resuspendiert und für nachfolgende Selektionsrunden verwendet.

1.4 Subklonierung von selektierten Fab-Fragmenten und Expression von löslichen Fab-Fragmenten

Die Fab-kodierenden Insertionen der selektierten HuCAL® Gold Phagen wurden in den Expressionsvektor pMORPHx9-FS subkloniert. Die Plasmid-DNA-Präparation der selektierten HuCAL® Gold Klone wurde mit den Restriktionsenzymen XbaI/EcoRI gespalten, wobei die Fab-kodierende Insertion herausgeschnitten wurde (ompA-VL und phoA-Fd). In diesem

Vektor exprimierte Fab-Moleküle enthalten zwei C-terminale Markierungen (FLAG™ und Strep-tagII) zum Nachweis und zur Aufreinigung.

1.5 Expression und Aufreinigung von HuCAL® Gold Antikörpern in E.coli

Die Expression der auf pMORPHx9-FS-kodierten Fab-Fragmente in E.coli TG-1 F-Zellen wurde in Schüttelflaschenkulturen mit 0,75 l 2xTY-Medium und 34 µg/ml Chloramphenicol durchgeführt. Nach Induktion mit 0,75 mM IPTG wurden die Zellen für 16 h bei 30 °C kultiviert. Alternativ wurden Fab-Klone, die aus dem zweiten Maturationspool 2 erhalten worden waren, mit 0,1 mM IPTG induziert und anschließend bei 22 °C kultiviert. Periplasmatische Extrakte von Zellpellets wurden durch osmotischen Schock hergestellt und die Fab-Fragmente wurden durch Strep-Tactin®-Chromatographie (IBA, Göttingen, Deutschland) isoliert. Die apparenten Molekulargewichte wurden durch Größenausschlusschromatographie (SEC) mit Kalibrierungsstandards bestimmt. Die Konzentrationen wurden durch UV-Spektrophotometrie ermittelt.

1.6 Identifizierung von ED-B bindenden Fab-Fragmenten durch ELISA

96-Loch-Maxisorb ELISA-Platten wurden mit 100 µl ED-B-Lösung (10 µg/ml in Beschichtungspuffer (PBS pH 7,4, 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$) über Nacht bei 4 °C beschichtet. Es wurden rohe Lysate oder aufgereinigte Fab-Moleküle zugegeben, nicht bindende Fab-Moleküle wurden durch fünfmaliges Waschen mit Waschpuffer (PBS pH 7,4, 0,05 % Tween20) entfernt. Die Fab-Fragmente wurden durch Inkubation mit Anti-human-Fab-Antikörper-Peroxidase-Konjugaten (Dianova), gefolgt von Entwicklung mit einem löslichen Peroxidasesubstrat (Roche) und Messung bei 370 nm nachgewiesen. Die für ED-B spezifische Fab-Moleküle exprimierenden Klone wurden durch ein positives ELISA-Signal auf immobilisiertem ED-B gegenüber keinem oder nur einem geringen Signal bei 6FN identifiziert.

51

1.7 Bestimmung der Plasmastabilität unter physiologischen Temperaturbedingungen durch ELISA

Die Beschichtung mit ED-B (2,5 µg/ml) wurde im Wesentlichen wie oben beschrieben durchgeführt. Die Fab-Fragmente wurden für 4 h bei 37 °C und einer Konzentration von 50 µg/ml in humanem Plasma (Deutsches Rotes Kreuz; Charge 9985550) inkubiert. Nach Inkubation wurden die Fab-Moleküle für den ELISA-Test auf die Konzentrationen von 5,0, 2,5, 1,25, 0,62, 0,31, 0,156, 0,078 und 0,039 µg/ml in PBS mit 1 % Rinderserumalbumin verdünnt, um den linearen Bereich der Signalintensität zu bestimmen. Funktionelle Fab-Moleküle wurden mit dem anti-Flag M2-Antikörper (Sigma F3165) und einem sekundären anti-Maus-Antikörper-Alkalische Phosphatase-Konjugat, gefolgt durch Entwicklung mit Attophos (Roche) und durch Messung bein 535 nm bestimmt.

1.8 HDMVEc Zellkultur und Zelladhäsionstest

Humane dermale mikrovaskuläre Endothelialzellen (HDMVEc), isoliert aus juveniler Vorhaut, wurden in EGM-MV-Medium (Clonetics Inc.) unter Zusatz von 10 % fötalem Kälberserum, 2 mM Glutamin, 20 µg/ml Heparin und 3 ng/ml bFGF in Gefäßen, beschichtet mit 0,1 % Gelatine (Sigma), kultiviert. Für Adhäsionstests wurden Zellen verwendet, die nicht länger als Passage 8 kultiviert worden waren. ED-B (10 µg/ml) oder Plasmafibronektin (2,5 µg/ml) wurde in PBS pH 7,4, 0,9 mM $CaCl_2$, 0,5 mM $MgCl_2$ in 96-Loch-ELISA-Platten über Nacht bei 4 °C immobilisiert und mit 1 % RSA in PBS pH 7,4, 0,9 mM $CaCl_2$, 0,5 mM $MgCl_2$ für 1 h bei 37 °C blockiert. Die Zellen wurden mit 0,15 µg/ml Calcein für 30 min bei 37 °C markiert und einmal in Adhäsionsmedium (MCDB 131, 2 mM Glutamin, 0,1 % RSA, 20 µg/ml Heparin) gewaschen. 1 x 10^5 Zellen wurden mit der jeweils angegebenen Antikörperkonzentration, verdünnt in Adhäsionsmedium (Endvolumen 100 µl) für 20 min bei 37 °C inkubiert. Die Zellsuspension wurde zu den mit ED-B

beschichteten Platten für 2 h bei 37 °C gegeben. Nach zweimaligem Waschen der Zellen in PBS pH 7,4, 0,9 mM $CaCl_2$, 0,5 mM $MgCl_2$ wurden adhärente Zellen in einem Plattenfluorimeter nachgewiesen (Anregung 485 nm; Emission 530 nm).

Zur Kontrolle wurde (A) die Zellbindung an Ligand-beschichteten Platten ohne Zugabe von spezifischen Antikörper und (B) die Zelladhäsion an Löcher ohne Ligandenbeschichtung bestimmt, wobei der bei der letztgenannten Kontrolle erhaltene Wert als Minimum der Zelladhäsion im Test definiert wurde.

1.9 Affinitätsmaturierung von von selektierten Fab-Molekülen durch schrittweisen Austausch von CDR-Kassetten

Zur Erhöhung der Affinität und biologischen Aktivität von ausgewählten Antikörperfragmenten wurden CDR-Regionen durch Kassettenmutagenese unter Verwendung von Trinukleotid-gerichteter Mutagenese optimiert.

Hierzu wurden Fab-Fragmente aus dem Expressionsvektor pMORPHx9 in den Phagemidvektor pMORPH-23 unter Verwendung der EcoRI/XbaI Restriktionsstellen kloniert. Zur Optimierung der Affinität der ausgewählten Fab-Fragmente wurden zwei aufeinanderfolgende Maturierungsschritte für jeden Maturierungspool durchgeführt. Im ersten Schritt wurde eine Antikörperfragment-Phagenbibliothek erzeugt, in der die L-CDR3-Region der Ausgangsklone durch ein Repertoire von 7×10^8 (Pool 1) und $3,8 \times 10^8$ (Pool 2) einzelnen Leichtketten-CDR-Sequenzen variiert wurde. In der Affinität verbesserte Derivate aus dem ersten Maturierungsschritt wurden anschließend einer zweiten Maturierungsrunde ausgesetzt, indem die H-CDR-2-Region durch eine Bibliothek von diversifizierten Elementen ersetzt wurde. Auf diese Weise wurden zwei Phagenbibliotheken mit jeweils 1×10^8 einzelnen Klonen erzeugt.

53

Die Affinitätsmaturierungsbibliotheken wurden durch Transformation in E.coli TOP10F erzeugt. Die Phagen wurden wie zuvor beschrieben hergestellt. Die Selektion auf Fab-Fragmente mit verbesserter Affinität wurde unter stringenten Bedingungen für drei Runden bei der ersten Maturierung und für zwei Runden beim zweiten Schritt durchgeführt.

1.10 Affinitätsbestimmung durch Oberflächenplasmonenresonanz (BIAcore®)

Zur Bestimmung der K_D-Werte wurden Monomerfraktionen (mindestens 80 % Monomergehalt, bestimmt durch analytische SEC; Superdex75, Amersham Pharmacia) von Fab-Fragmenten verwendet. F1-Chips (Biacore, Schweden) wurden mit ca. 200 RU ED-B (30µg/ml, 10 mM Acetatpuffer, pH 4,0) und Referenz-Flusszellen mit einer entsprechenden Menge von Humanserumalbumin (20 µg/ml, 10 mM Acetatpuffer, pH 4,5) unter Verwendung von Standard EDC-NHS-Aminkopplungschemie beschichtet. Die Antigendichte wurde für die Fab-Charakterisierung der zweiten Maturierung auf ca. 100 RU verringert. Die Regenerierung erfolgte mit 10 mM HCl. Alle kinetischen Messungen erfolgten in PBS-Puffer (136 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 10 mM Na_2HPO_4, 1,76 mM KH_2PO_4 pH 7,4) mit einer Flussrate von 20 µl/min unter Verwendung eines Fab-Konzentrationsbereichs von 1,5-500 nM. Die Injektionzeit war jeweils 1 min. Alle Sensogramme wurden unter Verwendung der BIA-Evaluierungssoftware 3.1 ausgewertet.

Abkürzungen: EDC: 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, NHS: N-Hydroxysuccinimid, RU: Resonanzeinheiten

2. Ergebnisse

2.1 Herstellung von Antikörpern gegen humanes ED-B

Es wurden zwei unterschiedliche Panning-Ansätze durchgeführt. Die Beschichtung mit ED-B für den ersten Ansatz (Panning A) wurde nach den

aus dem biologischen Tests bekannten Bedingungen durchgeführt, um ED-B in einer Konformation zu präsentieren, welche die Adhäsion von HDMVEc-Zellen an das immobilisierte Antigen erlaubt. Beim zweiten Panning (B) wurden die Phagen zusätzlich mit einem Überschuss an 6FN blockiert, um eine Selektion von Bindemolekülen zu vermeiden, die mit der Fibronektin-Domäne 6 kreuzreagieren.

Insgesamt wurden 23 unterschiedliche HuCAL-Fab-Moleküle aus 1315 Primärtreffern gefunden, welche die Kriterien der Bindung an ED-B und nicht an 6FN erfüllen. Weiterhin wurden die Antikörper auf ihre Fähigkeit zur Bindung an ein rekombinant exprimiertes Fibronektin, umfassend die Domänen 7, 8 und 9 mit und ohne der inserierten ED-B-Domäne in ihrer natürlichen Anordnung getestet (siehe Figur 3). Alle getesteten Antikörper zeigten eine spezifische Erkennung für das 7-ED-B-8-9-Konstrukt, reagierten jedoch nicht mit dem entsprechenden Konstrukt ohne die ED-B-Domäne.

2.2 Funktionelle Charakterisierung der ED-B spezifischen Bindemoleküle

Die im ELISA als spezifisch identifizierten Antikörper wurden aufgereinigt und auf ihre Fähigkeit zur Blockierung der Adhäsion von HDMVEc-Zellen an mit ED-B beschichtete Platten getestet. Es wurde die Adhäsion von HDMVEc-Zellen in Gegenwart von ED-B spezifischen Fab-Fragmenten in zwei Konzentrationen im Vergleich zu einem unspezifischen HuCAL-Kontroll-Fab-Molekül und positiven Mauskontrollseren getestet.

Zwölf der 23 in Abschnitt 2.1 beschriebenen Fab-Moleküle zeigten eine Hemmung der Zelladhäsion an immobilisiertes ED-B. Eine repräsentative Auswahl der sechs wirksamsten Fab-Moleküle ist in Figur 4 gezeigt. Bei einer Konzentration von 25 µg/ml wurde die Zelladhäsion um 50 % bis nahezu 100 % gehemmt. Bei einer Konzentration von 0,4 µg/ml zeigten nur

wenige Fab-Moleküle, z.B. MOR02610, MOR02616, MOR02715 und MOR02718 eine reproduzierbare Hemmung der Zelladhäsion.

Die funktionsblockierenden Fab-Antikörperfragmente wurden immunhistochemisch hinsichtlich ihrer Lokalisierung auf F9-Maus-Teratokarzimomzellen und humanen IRM30 Neuroblastom-Xenotransplantat-Cryoschnitten charakterisiert. Alle getesteten Antikörper zeigten eine vaskuläre Lokalisierung auf beiden Gewebeschnitten, aber keine Anfärbung von Gefäßen auf Normalgewebe (z.B. normale und sklerotische Leber und Haut). In Figur Figur 5B und 5D ist eine perivaskuläre abluminale Anfärbung von Gefäßen, proliferierendem Endothel und Tumorstroma durch MOR02616 gezeigt. Eine Ansammlung von ED-B in der Umgebung neovaskulärer Strukturen von exponentiell wachsenden Tumoren, aber nicht auf normalen Gefäßen, ist zu erkennen. Mit einem negativen Kontrollantikörper gegen Lysozym bei derselben Konzentration war keine Anfärbung sichtbar (Figuren 5A und 5C).

Die Eigenschaften von zwölf ausgewählten Bindemolekülen wurde durch BIAcore-Analyse bestimmt (siehe Tabelle 1). Die Affinitäten (K_{on}) lagen im Bereich von 15 bis 500 nM. Die Affinität des bivalenten L19-Derivats AP39 (eines biologisch inaktiven Vergleichsantikörpers gegen ED-B) wurde mit 2,4 nM bestimmt. Tabelle 1 zeigt auch die CDR-Sequenzen (nur L-CDR3 und H-CDR3) und die Framework-Kombinationen. Es wurden mindestens zwei unabhängige Messungen mit Fab-Molekülen aus unterschiedlichen Ansätzen zur Proteinexpression und -aufreinigung durchgeführt. Die Bindungsrate (K_{on}) und die Abdissoziationsrate (K_{off}) der Fab-Moleküle ist in separaten Spalten angegeben.

Tabelle 1

Clone	VH	H-CDR3	VL	L-CDR3	kon [1/Ms]	koff [1/ s]	KD [nM]
AP 39	VH3	PFPY--FDY	K3	QQTGRI--PP	6,6E+05	1,5E-03	2,4 ± 0,6
MOR02610	VH1B	SPVYYKYDY	L1	QSYDNTNDV	1,3E+06	9,1E-02	75 ± 19
MOR02611	VH1B	GIYYR-FAS	L2	AAATG---GW	1,5E+05	5,1E-02	332 ± 23
MOR02613	VH3	YVNG--FDI	L2	QTYAKKDYSL	7,8E+05	1,3E-01	164 ± 14
MOR02614	VH3	A-----YDV	L1	AMFSP---EG	2,8E+05	4,2E-02	160 ± 6
MOR02616	VH3	NIVI--FDY	K3	QQYS*--P	5,4E+05	2,8E-02	59 ± 25
MOR02618	VH3	NYWV--FAY	L3	QSYDNFNDSV	4,3E+05	2,0E-01	477 ± 177
MOR02619	VH4	E----FDY	L1	QSWDGAS-TG	7,8E+05	1,2E-02	15,4 ± 0,6
MOR02622	VH3	GLVY--YDI	L2	SSNTRAYTDV	2,4E+05	5,1E-03	21,3 ± 1,7
MOR02715	VH3	NKVG--SDV	L2	QAWDNS-MKV	8,9E+05	4,7E-02	53,7 ± 1,7
MOR02718	VH3	GRYY--FDIG	K3	MQYSS--PS	4,5E+05	3,9E-02	85 ± 12,5
MOR02721	VH5	YH----GAF	L1	QAYTTG--SI	4,3E+05	2,4E-02	56 ± 11,6
MOR02722	VH3	F-----IAS	K2	QQYSNF--PF	1,5E+05	1,4E-02	94 ± 2,3

2.3 Affinitätsmaturierungen von funktionsblockierenden ED-B-Antikörpern durch Optimierung der L-CDR3- und H-CDR2-Regionen

Die Affinitätsmaturierungen der Fab-Moleküle wurden in zwei Schritten durchgeführt. Zunächst wurde die L-CDR3-Sequenz diversifiziert und anschließend H-CDR2-Sequenz der im ersten Schritt erhaltenen, verbesserten Fab-Moleküle ausgetauscht.

Es wurden zwei Affinitätsmaturationsbibliotheken für jeden Schritt erzeugt. Die Optimierung wurde in zwei separaten Pools durchgeführt. Die L-CDR3-Bibliothek 1 mit einem Diversitätsgrad von 7 x 10^6 Elementen enthielt die vier Ausgangs-Fab-Moleküle MOR02610, MOR02616, MOR02619 und

57

MOR02622. Die L-CDR3-Bibiliothek 2 mit einem Diversitätsgrad von 3,8 x 10^8 Elementen enthielt nur Derivate von MOR02715 und MOR02718. Die Fab-Moleküle wurden dabei jeweils entsprechend ihrer Affinität und biologischen Aktivität im Adhäsionstest in Gruppen zusammengefasst.

Beide Bibiliotheken wurden während der Selektionsprozedur separat gehalten. Es wurden dabei zwei Panning-Strategien durchgeführt. Das Panning I erfolgte mit ED-B immobilisiert an Maxisorb-Platten für drei Runden, wie zuvor angegeben. Beim Panning II erfolgte eine Selektion an biotinyliertes ED-B in Lösung. Dabei wurde der Phage-Antigenkomplex durch Streptavidin-beschichtete Partikel in der ersten Runde und an Neutravidin-Platten in den zwei nachfolgenden Runden abgefangen. Im Rahmen der Selektionsprozedur wurden stringente Bedingungen verwendet.

Das Screening auf optimierte Fab-Moleküle erfolgte durch Bestimmung der K_{off}-Werte in BIAcore-System. Insgesamt wurden 11 Derivate der Bibiliothek 1 charakterisiert. Die 5 Derivate mit der höchsten Affinität sind in Tabelle 2 angegeben. Bei allen verbesserten Klonen handelte es sich dabei um Derivate von MOR02619 mit einer bis zu 7fachen Affinitätserhöhung. Beim Klon MOR03075 wurde eine Affinität von 2,4 nM gefunden.

Aus der Bibiliothek 2 wurden 2 Derivate von MOR02715 ausführlich analysiert. Für den Klon MOR03062 wurde eine 15fache Affinitätserhöhung gefunden, so dass eine Monomeraffinität von 2,4 nM erhalten wurde. Die Veränderungen in der Aminosäuresequenz der L-CDR3-Region ist in den Tabellen 2a und 2b gezeigt.

Tabelle 2a

Panning Pool 1	MOR0	Stamm-klon	LCDR3	kon [1/Ms]	koff [1/s]	KD [nm]	x fache Verbesserung gegenüber Stammklon kon	koff	KD
	AP 39-Biotin		QQTGRI - - PP	6,6E + 05	1,49E - 003	2,4 ± 0,6			
	2619		QSWDGAS-TG	7,8E + 05	1,2E - 02	15,4 ± 0,6			
fest	3055	2619	QAWTRAHRYP	1,8E + 06	5,1E - 03	3,0 ± 0,5	2,2	2,6	5,4
gelöst	3068	2619	SSYD-TQVTR	1,1E + 06	4,7E - 03	4,2 ± 0,6	1,4	2,8	3,8
gelöst	3075	2619	QSWDP-RSFT	1,1E + 06	2,6E - 03	2,4 ± 0,3	1,4	5,0	6,8
gelöst	3069	2619	WTGM - - SYHF	1,2E + 06	4,1E - 03	3,3 ± 0,2	1,5	3,2	4,8
gelöst	3071	2619	LAYIQS-KGH	1,9E + 06	5,7E - 03	3,1 ± 0,8	2,3	2,3	5,1

Tabelle 2b

Panning Pool 2	MOR0	Stamm-klon	LCDR3	kon [1/Ms]	koff [1/s]	KD [nm]	x fache Verbesserung gegenüber Stammklon kon	koff	KD
	AP 39-Biotin		QQTGRI - - PP	6,75E + 05	1,49E - 03	2,4 ± 0,6			
	2715		QAWDNQGMKY	9,9E + 05	4,7E - 02	53,7 ± 1,7			
fest	3064	2715	QSWDLLAPSV	1,5E + 06	1,4E - 02	10 ± 3,5	1,7	3,5	6,3
fest	3062	2715	QSWDLSVHQV	3,5E + 0,6	1,1E - 02	3,4 ± 0,8	4,0	4,2	15,8

Die Spezifität für ED-B (bestimmt durch ELISA, Immunhistochemie und Zelladhäsionstest) aller Derivate aus der ersten Maturierungsrunde waren unverändert.

Die in Tabellen 2a und 2b gezeigten Fab-Moleküle wurden für eine anschließende H-CDR2-Maturierung in zwei Pools ausgewählt. In Pool 1 wurden fünf Fab-Moleküle mit einer ähnlichen Aktivität, aber unterschiedlichen L-CDR3-Regionen einer Diversifizierung in H-CDR2 unterzogen (Bibiliotheksgröße von 7 x 10^7 Elementen). Für Pool 2 (Bibiliotheksgröße von 8,5 x 10^7 Elementen) wurden zwei Fab-Moleküle ausgewählt. Die Bibliotheken wurden separat wie oben beschrieben selektioniert. Bindemoleküle mit erhöhter Affinität wurden durch zwei Panningrunden in Lösung unter stringenten Bedingungen angereichert.

Aus Pool 1 wurden drei Fab-Moleküle ausgewählt. Für die Derivate MOR03243 und MOR03245 wurden Affinitäten von etwa 0,7 nM gefunden. Für das Derivat MOR03246 wurde eine Affinität von 0,6 nM gefunden.

Die H-CDR2-Sequenzen der entsprechenden Klone und die Affinitätsdaten sind in Tabelle 3a gezeigt.

Tabelle 3a

MOR0	Parental Clone	Sequenz HCDR2	kon [1/Ms]	koff [1/s]	KD [nM]
MOR03243	3055	EIHRGGYTQYNPSLKS	2,9E+06	1,8E-03	0,7 ± 0,2
MOR03245	3069	VIHKWGFTNYNPSLKS	3,5E+06	1,6E-03	0,7 ± 0,3
MOR03246	3075	YIHKYGWTKYNPSLKS	4,8E+06	3,0E-03	0,6 ± 0,1

Auch aus Pool 2 konnten Derivate mit verbesserten Eigenschaften selektioniert werden. Im Vergleich zu den Stammklonen waren die Affinitäten der Derivate um einen Faktor von 26 bis zu 250fach verbessert. Die Affinitäten der Klone MOR03255 und MOR03258 wurden mit 30 pM bzw. 40 pM bestimmt.

In Tabelle 3b sind H-CDR2-Aminosäuresequenzen der selektierten Klone aus Pool 2 sowie die entsprechenden Affinitätsdaten gezeigt.

Tabelle 3b

MOR0	Parental Clone	Sequenz HCDR2	kon [1/Ms]	koff [1/s]	KD [nM]	STDEV
MOR03251	3062	VISNMSYTIYYADSVKG	3,3E+06	2,0E-04	0,07	0,04
MOR03252	3062	VISNYSWHIYYADSVKG	3,1E+06	6,1E-05	0,03	0,03
MOR03253	3062 Mut	VISNMGFEIYYADSVKG	1,6E+06	2,0E-04	0,13	0,05
MOR03255	3062	VISNRSSYIYYADSVKS	4,9E+06	8,6E-05	0,03	0,03
MOR03257	3062	VISNRGNYIYYADSVKG	5,3E+06	3,0E-04	0,08	0,06
MOR03258	3064	VISNQSNYIYYADSVKG	2,7E+06	8,8E-05	0,04	0,02

2.4 Charakterisierung von hochaffinen funktionsblockierenden ED-B-Antikörpern

Um zu testen, ob die durch Affinitätsmaturierung erhaltenen Antikörper immer noch für ED-B spezifisch sind, wurden Spezifitätstests im ELISA-Format (Figur 6), immunhistochemische Untersuchungen (Figur 7) und Adhäsionstests (Figur 8) durchgeführt. In allen drei Tests wurde gefunden, dass die Spezifität der affinitätsmaturierten Fab-Moleküle für ED-B unverändert blieb. Aus Figur 8 ist weiterhin ersichtlich, dass sowohl die Stammklone wie MOR 02715 als auch die durch Affinitätsmaturierung erzeugten Klone wie MOR 03062, MOR 03255, MOR 03064 und MOR 03259 eine signifikant höhere biologische Aktivität (Adhäsionshemmung) als der bekannte Antikörper L19 aufweisen.

Zusätzlich wurde die thermische Stabilität der Fab-Moleküle in Humanplasma getestet. Hierzu wurden die Fab-Moleküle mit humanem Plasma für 4 h bei 37 °C inkubiert, ohne dass ein signifikanter Verlust an Immunreaktivität bestimmt durch ELISA (Figur 9) gefunden wurde.

Alle selektierten Fab-Moleküle sind in der Lage, die Wechselwirkung eines Rezeptors auf humanen mikrovaskulären Endothelzellen an ED-B auf dosisabhängige Weise zu blockieren, eine Eigenschaft, der bekannte ED-B-Antikörper L19 nicht aufweist. Da die Adhäsion von HDMVEc an die extrazelluäre Matrix einer der frühen Schritte in der Neoangiogenese ist, stellt die Blockierung dieses Vorgangs durch die erfindungsgemäßen Bindemoleküle ein therapeutisches Mittel zur Hemmung der Bildung von neuen Gefäßen und zur Hemmung des Tumorwachstums dar.

2.5 *In vivo* Wirksamkeit

F9-Teratokarzinomazellen (10^6/Maus in Matrigel mit/ohne 100µg Fab MOR 03255) wurden sc. in die Flanke von Nacktmäusen implantiert. Nach 3 Tagen

61

wurden die Tiere mit jeweils 100 µg MOR03255/Maus i.v. für 7 aufeinanderfolgendeTage behandelt. Beide Behandlungsgruppen zeigen im Vergleich zur Lösungsmittelkontrolle eine Wachstumshemmung des Tumors im Bereich von 42-64 %. Eine Zusammenfassung der Versuchsergebnisse ist in Figur 10 dargestellt.

62

Literatur

(1)Brown LF, Guidi AJ, Schnitt SJ, Van De Water L, Iruela-Arispe ML, Yeo T-K, Tognazzi K, Dvorak HF (1999) Clin. Cancer Res. 5: 1041-1056

(2)Folkman J (1995) Nature (Med.) 1: 27-31

(3)Risau W und Lemmon V (1988) Develop. Biol. 125: 441-450

(4)Van Den Hoff A (1988) Adv. Cancer Res. 50: 159-196

(5)Folkman J und Shing Y (1992) J. Biol. Chem. 267: 10931-10934

(6)George EL, Baldwin HS, Hynes RO (1997) Blood 90: 3073-3081

(7)Bowersox JC und Sorgente N (1982) Cancer Res. 42: 2547-2551

(8)Madri JA, Pratt BM, Tucker AM (1988) J. Cell Biol. 106: 1375- 1384

(9)Nicosia RF, Bonnano E, Smith M (1993) J. Cell. Physiol. 154: 654-661

(10)Kornblihtt AR, Vibe-Pedersen K und Baralle FE, 1983. Isolation and characterization of cDNA clones for human and bovine fibronectins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 3218-22

(11)Leahy DJ, Hendrickson WA, Aukhil I und Erickson HP. 1992. Structure of fibronectin type III domain from tenascin phased by MAS analysis of the selenomethionyl protein. Science, 258, 987-91

(12)Hynes R.O., 1987, Cell 48, 549-550

(13)Plow E.F. et al. 2000, J. Biol. Chem., 275, 21785-21788

63

(14)Castellani P, Viale G, Dorcaratto A, Nicolo G, Kaczmarek J, Querze G, Zardi L (1994) Int. J. Cancer 59: 612-618

(15)Hashimoto-Uoshima M, Yan YZ, Schneider G, Aukhil I (1997) J. Cell Science 110: 227-2280

(16)Chen W and Culp LA (1996) Exp. Cell Res. 223: 9-19

(17)Chen W and Culp LA (1998) Clin. Exp. Metastasis 16: 30-42

64

Ansprüche

1. Polypeptid,
dadurch gekennzeichnet,
dass es
(i)spezifisch an die ED-B-Domäne von Fibronektin bindet und
(ii)die Interaktion zwischen der ED-B-Domäne und ihrem Rezeptor inhibiert.

2. Polypeptid nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass es ein Antikörper oder Antikörperfragment ist.

3. Polypeptid nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass es eine Affinität für die ED-B-Domäne entsprechend einem K_D-Wert ≤ 100 nM aufweist.

4. Polypeptid nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass es eine Affinität für die ED-B-Domäne entsprechend einem K_D-Wert ≤ 10 nM aufweist.

5. Polypeptid nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass es eine Affinität für die ED-B-Domäne entsprechend einem K_D-Wert ≤ 1 nM aufweist.

6. Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass es eine mit um mindestens den Faktor 5 höhere Spezifität für die

65

Fibronektin ED-B-Domäne als für die Fibronektin-Domäne 6 oder/und die Fibronektin-Domänen 7-8-9 aufweist.

7. Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass es *in vitro* eine Hemmung der Adhäsion von ED-B an HDMVEc-Zellen, Tumorzellen oder/und Stromazellen zeigt.

8. Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass es *in vivo* eine Hemmung des Wachstums eines durch Implantation von F9-Teratokarzinomzellen in Versuchstieren erzeugten Tumors zeigt.

9. Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass es ausgewählt ist aus Antikörpern oder Antikörperfragmenten, umfassend:
(a)eine VH-Region
(i) kodiert von einer Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 1 (MOR 02610), SEQ ID NO. 5 (MOR 02611), SEQ ID NO. 9 (MOR 02613), SEQ ID NO. 13 (MOR 02614), SEQ ID NO. 17 (MOR 02616), SEQ ID NO. 21 (MOR 02618), SEQ ID NO. 25 (MOR 02619), SEQ ID NO. 29 (MOR 02622), SEQ ID NO. 33 (MOR 02715), SEQ ID NO. 37 (MOR 02718), SEQI ID NO. 41 (MOR 02721), SEQ ID NO. 45 (MOR 02722) oder zumindest eine H-CDR1-, H-CDR-2- oder/und H-CDR3-Region aus einer der genannten VH-Regionen oder
(ii) abgeleitet von einer VH-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer H-CDR-Region oder/und
(b) eine VL-Region
(i) kodiert von einer Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 3 (MOR 02610), SEQ ID NO. 7 (MOR 02611), SEQ ID NO. 11 (MOR

02613), SEQ ID NO. 15 (MOR 02614), SEQ ID NO. 19 (MOR 02616), SEQ ID NO. 23 (MOR 02618), SEQ ID NO. 27 (MOR 02619), SEQ ID NO. 31 (MOR 02622), SEQ ID NO. 35 (MOR 02715), SEQ ID NO. 39 (MOR 02718), SEQI ID NO. 43 (MOR 02721), SEQ ID NO. 47 (MOR 02722) oder zumindest eine L-CDR1-, L-CDR2- oder/und L-CDR3-Region einer der genannten VL-Regionen oder

(ii) abgeleitet von einer VL-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer L-CDR-Region.

10. Polypeptid nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass eine VL-Region aufweist, die abgeleitet ist von einer VL-Region gemäß (b)(i) durch Veränderung der L-CDR3-Region.

11. Polypeptid nach Anspruch 10
dadurch gekennzeichnet,
dass eine VL-Region aufweist, die abgeleitet ist von einer VL-Region kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 27 (MOR 02619) oder SEQ ID NO. 35 (MOR 02715).

12. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 11, umfassend
(a) eine VH-Region
(i) kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 25 (MOR 02619) oder SEQ ID NO. 33 (MOR 02715) oder zumindest eine H-CDR1-, H-CDR-2- oder/und H-CDR3-Region einer der genannten VH-Regionen oder
(ii) abgeleitet von einer VH-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer H-CDR-Region oder/und
(b) eine VL-Region
(i) kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 49 (MOR 03055), SEQ ID NO. 51 (MOR 03066), SEQ ID NO. 53 (MOR

67

03075), SEQ ID NO. 55 (MOR 03069), SEQ ID NO. 57 (MOR 03071), SEQ ID NO. 59 (MOR 03064), SEQ ID NO. 61 (MOR 03062), oder zumindest die L-CDR3-Region einer der genannten VL-Regionen oder

(ii) abgeleitet von einer VL-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer L-CDR-Region.

13. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 12, **dadurch gekennzeichnet,** dass es eine VH-Region aufweist, die abgeleitet ist von einer VH-Region gemäß (a)(i) durch Veränderung der H-CDR2-Region.

14. Polypeptid nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet,** dass es eine VH-Region aufweist, die abgeleitet ist von der VH-Region kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 25 (MOR 02619) oder SEQ ID NO. 33 (MOR 02715).

15. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend

(a) eine VH-Region

(i) kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 63 (MOR 03243), SEQ ID NO. 67 (MOR 03245), SEQ ID NO. 71 (MOR 03246), SEQ ID NO. 75 (MOR 03251), SEQ ID NO. 79 (MOR 03252), SEQ ID NO. 81 (MOR 03253), SEQ ID NO. 83 (MOR 03255), SEQ ID NO. 85 (MOR 03257), SEQ ID NO. 87 (MOR 03258) oder zumindest die H-CDR2-Region davon oder

(ii) abgeleitet von einer VH-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer H-CDR-Region oder/und

(b) eine VL-Region

(i) kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 65 (MOR 03243), SEQ ID NO. 69 (MOR 03245), SEQ ID NO. 73 (MOR 03246), SEQ ID NO. 77 (MOR 03251), SEQ ID NO. 89 (MOR

68

03258) oder zumindest die L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3-Region einer der genannten VL-Regionen oder

(ii) abgeleitet von einer VL-Region gemäß (i) durch Veränderung von zumindest einer L-CDR-Region.

16. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 1 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 3 (MOR 02610) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

17. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 5 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 7 (MOR 02611) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

18. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 9 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 11 (MOR 02613) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

19. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 13 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 15 (MOR 02614) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

20. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 17 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 19 (MOR 02616) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

69

21. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 21 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 23 (MOR 02618) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

22. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 27 (MOR 02619) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

23. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 29 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 31 (MOR 02622) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

24. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 33 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 35 (MOR 02715) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

25. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 37 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 39 (MOR 02718) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

26. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 41 und die VL-

Region kodiert von SEQ ID NO. 43 (MOR 02721) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

27. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 45 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 47 (MOR 02722) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

28. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 49 (MOR 03055) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

29. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 51 (MOR 03066) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

30. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 53 (MOR 03075) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

31. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 55 (MOR 03069) oder zumindest einer

H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

32. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 57 (MOR 03071) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

33. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 33 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 59 (MOR 03064) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

34. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 33 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 61 (MOR 03062) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

35. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 63 und die VR-Region kodiert von SEQ ID NO. 65 (MOR 03243) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

36. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 67 und die VR-Region kodiert von SEQ ID NO. 69 (MOR 03245) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

72

37. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 71 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 73 (MOR 03246) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

38. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 75 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03251) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

39. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 79 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03252) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

40. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 81 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03253) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

41. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 83 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03255) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

93

42. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 85 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03257) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

43. Polypeptid nach einem der Ansprüche 9 bis 14, umfassend die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 87 und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 89 (MOR 03258) oder zumindest einer H-CDR1-, H-CDR2-, H-CDR3-, L-CDR1-, L-CDR2- oder L-CDR3- Region davon.

44. Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 43 in Form eines Konjugats mit einem therapeutischen Wirkstoff.

45. Polypeptid nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, dass der therapeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus Radio- und Chemotherapeutika.

46. Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 43 in Form eines Fusionsproteins.

47. Polypeptid nach Anspruch 46 als Fusionsprotein mit einem Cytokin oder als bispezifischer Antikörper.

48. Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 43 in Form eines Konjugats mit einer diagnostisch nachweisbaren Markierungsgruppe.

49. Polypeptid nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostisch nachweisbare Markierungsgruppe ausgewählt ist

aus Radio-, NMR-, Farbstoff-, Enzym- und Fluoreszenz-Markierungsgruppen.

50. Pharmazeutische Zusammensetzung,
umfassend als Wirkstoff ein Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 47 sowie pharmakologisch übliche Träger, Hilfsstoffe oder/und Verdünnungsmittel.

51. Zusammensetzung nach Anspruch 50 zur Prävention oder Behandlung von hyperproliferativen Erkrankungen.

52. Zusammensetzung nach Anspruch 50 oder 51 zur Prävention oder Behandlung von Krebs.

53. Diagnostische Zusammensetzung,
umfassend als diagnostisches Reagenz ein Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 43, 48 oder 49.

54. Zusammensetzung nach Anspruch 53 zur Diagnose von hyperproliferativen Erkrankungen oder einer Prädisposition dafür.

55. Zusammensetzung nach Anspruch 53 oder 54 zur Diagnose von Krebs der einer Prädisposition davon.

56. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 50 bis 55 zur Anwendung in der Humanmedizin.

57. Nukleinsäure, die für eine Polypeptid nach einer der Ansprüche 1 bis 43 oder 46 bis 47 kodiert.

58. Nukleinsäure nach Anspruch 57 in operativer Verknüpfung mit einer Expressionskontrollsequenz.

75

59. Vektor,
dadurch gekennzeichnet,
dass er eine Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 57 bis 58 enthält.

60. Zelle,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie mit einer Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 57 bis 58 oder einem Vektor nach Anspruch 59 transformiert ist.

61. Nicht-humaner Organismus,
dadurch gekennzeichnet,
dass er mit einer Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 57 bis 58 oder einem Vektor nach Anspruch 59 transformiert ist.

62. Verfahren zur Herstellung eines Polypeptids nach einem der Ansprüche 1 bis 43,
dadurch gekennzeichnet,
dass man eine Zelle nach Anspruch 60 oder einen nicht-humanen Organismus nach Anspruch 61 unter Bedingungen kultiviert, bei denen eine Expression des Polypeptids erfolgt, und das exprimierte Polypeptid gewinnt.

63. Verwendung eines Polypeptids nach einem der Ansprüche 1 bis 47 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Prävention oder Behandlung von ED-B-assoziierten Erkrankungen.

64. Verwendung nach Anspruch 63 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Prävention oder Behandlung von Krebs.

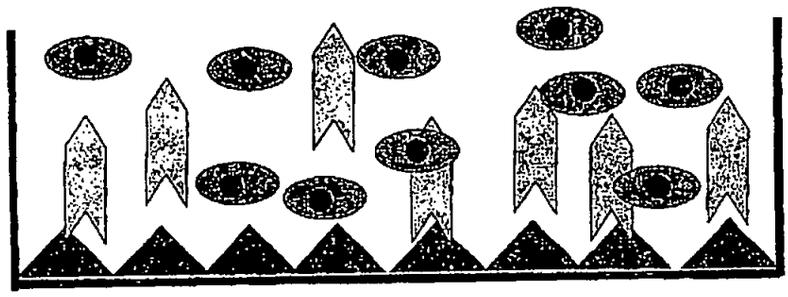
76

65. Verwendung eines Polypeptids nach einem der Ansprüche 1 bis 43, 48 oder 49 zur Herstellung eines Nachweisreagenz für die Diagnose von ED-B-assoziierten Erkrankungen oder einer Prädisposition dafür.

66. Verwendung nach Anspruch 65 zur Herstellung eines Nachweisreagenz für die Diagnose von Krebs oder einer Prädisposition dafür.

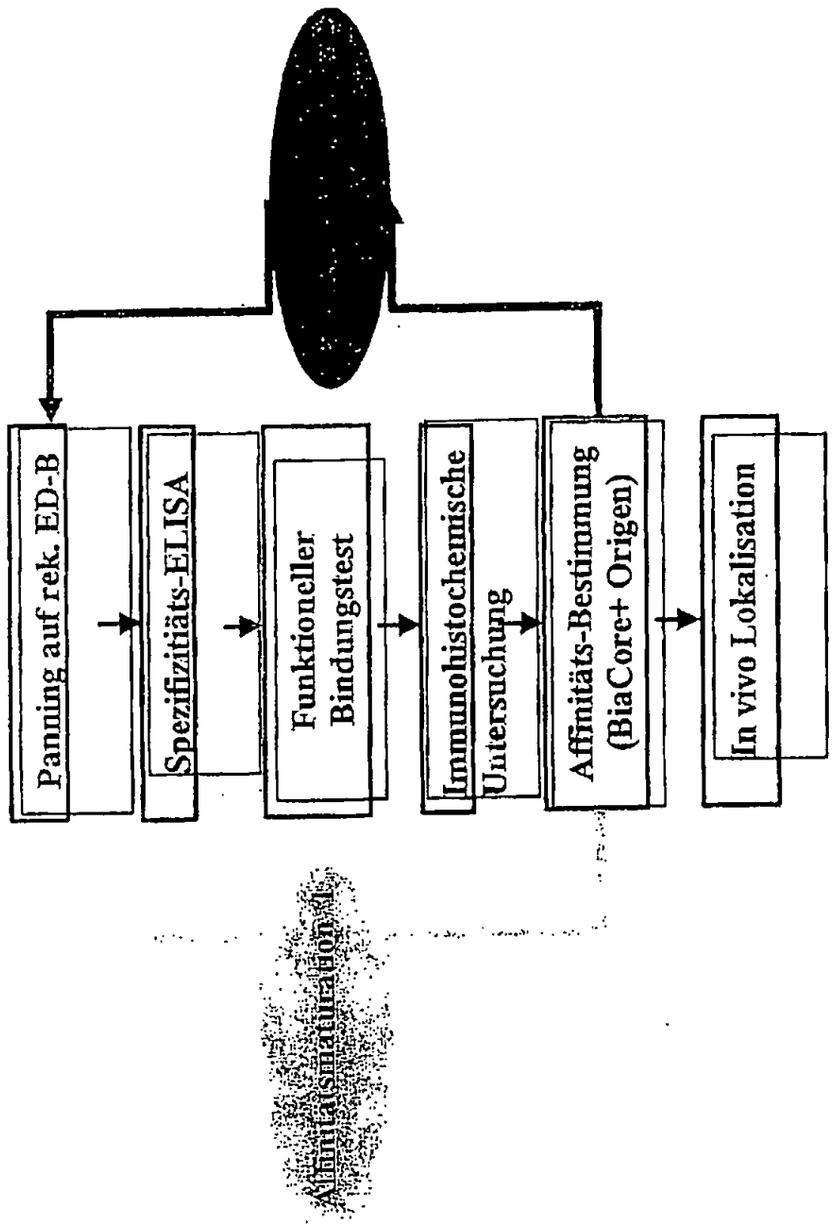
72

Figur 1

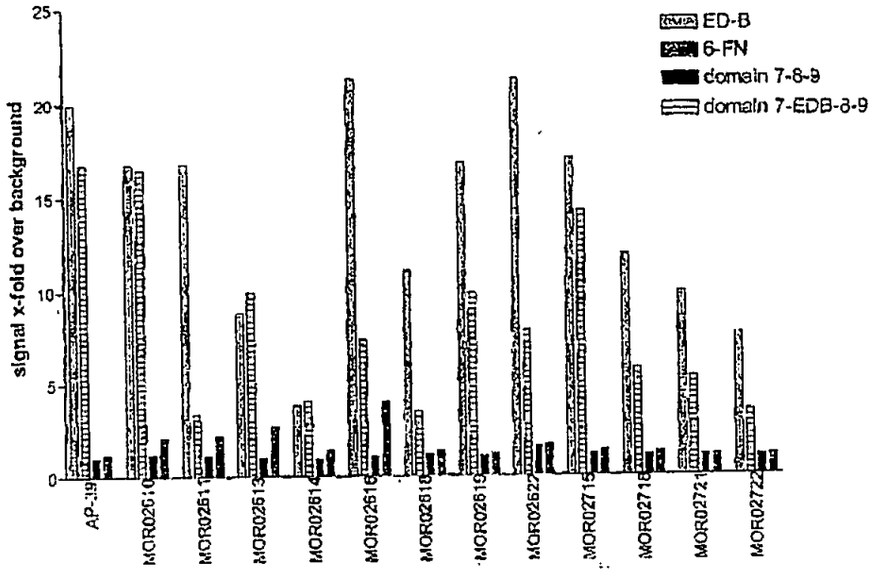


78

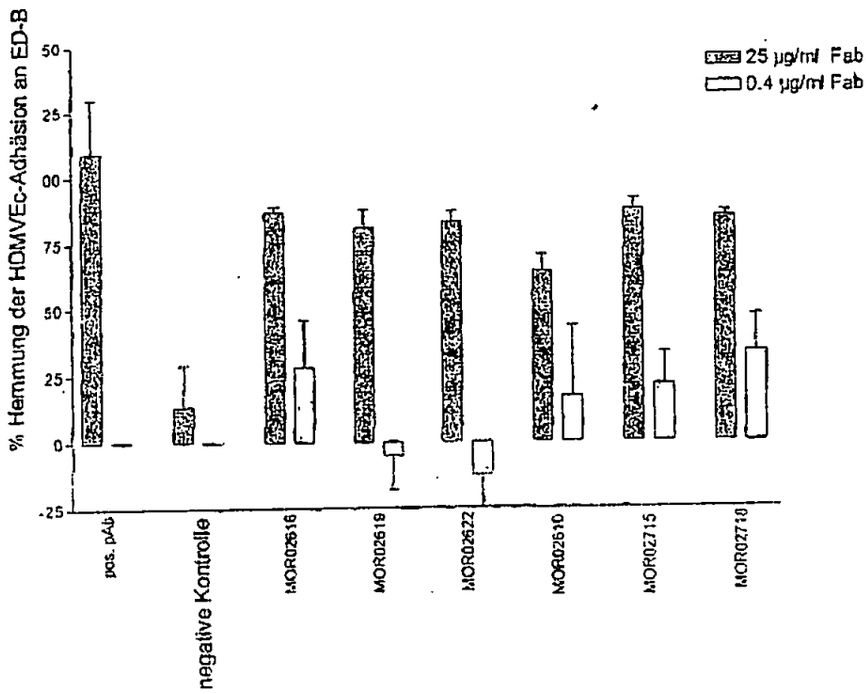
Figur 2


Panning auf rek. ED-B
Spezifizitäts-ELISA
Funktioneller Bindungstest
Immunohistochemische Untersuchung
Affinitäts-Bestimmung (BiaCore+ Origen)
In vivo Lokalisation
Affinitätsmaturation 1

Figur 3


ED-B
6-FN
domain 7-8-9
domain 7-EDB-8-9
signal x-fold over background
25
20
15
10
5
0
AP-19
MOR02610
MOR02611
MOR02613
MOR02614
MOR02616
MOR02618
MOR02619
MOR02622
MOR02715
MOR02718
MOR02721
MOR02722

Figur 4


% Hemmung der HDMVEc-Adhäsion an ED-B
50
25
00
75
50
25
0
-25
25 µg/ml Fab
0.4 µg/ml Fab
pos. pAb
negative Kontrolle
MOR02616
MOR02619
MOR02622
MOR02610
MOR02715
MOR02710

Figur 5A

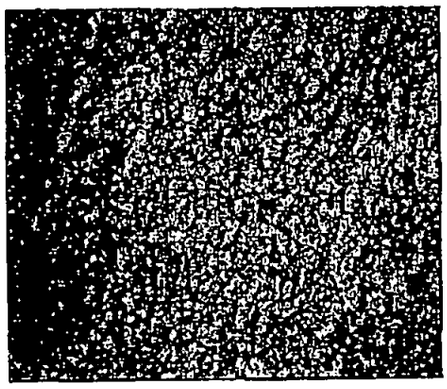


Figur 5B

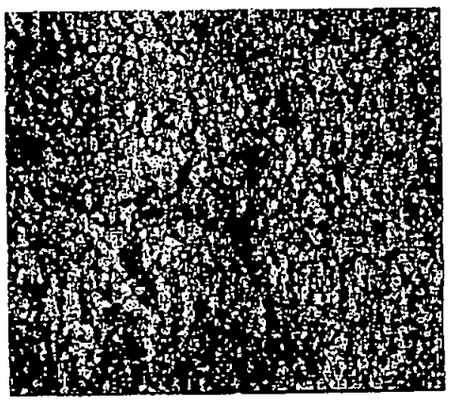


82

Figur 5C

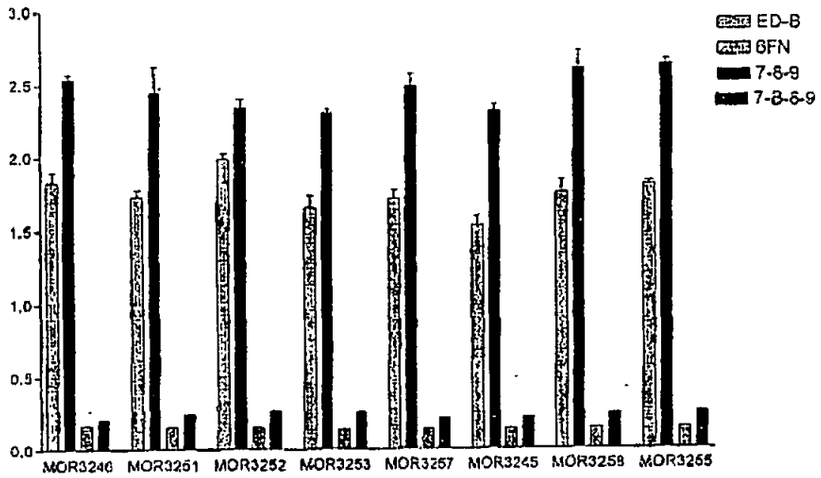


Figur 5D



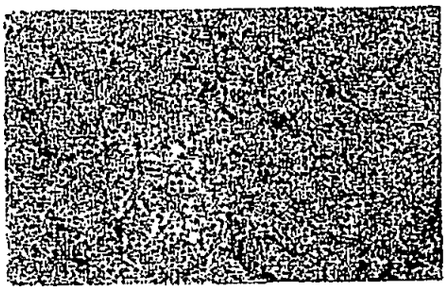
63

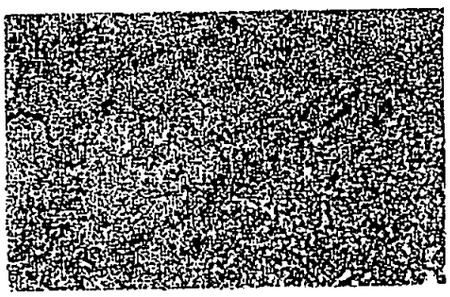
Figur 6


3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ED-B
6FN
7-8-9
7-8-6-9
MOR3246
MOR3251
MOR3252
MOR3253
MOR3257
MOR3245
MOR3258
MOR3255

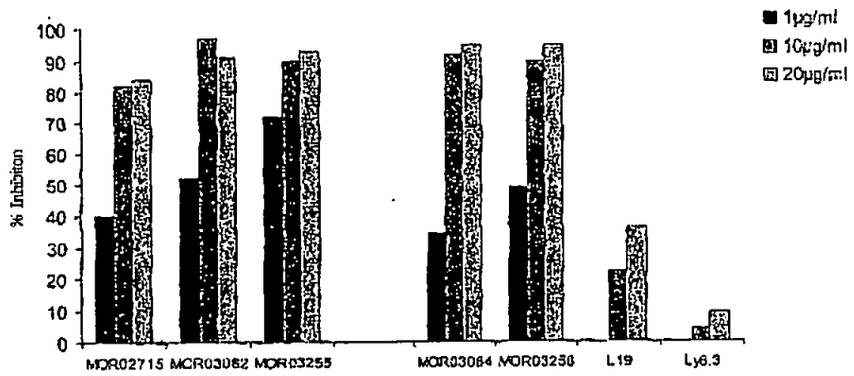
841

Figur 7

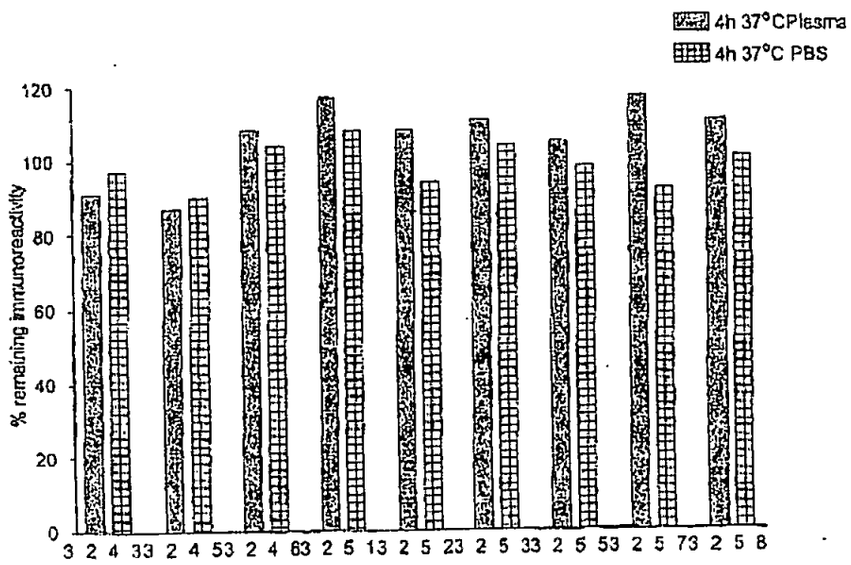




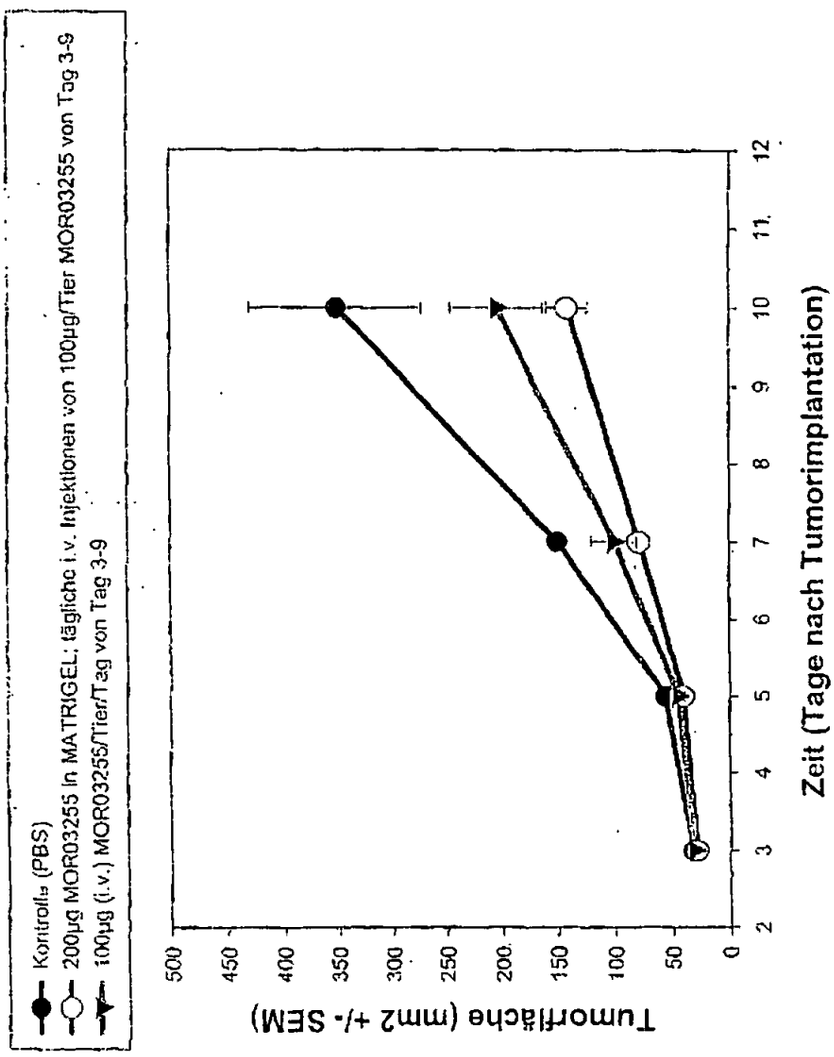
Figur 8


1µg/ml
10µg/ml
20µg/ml
% Inhibition
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
MOR02715
MOR03082
MOR03255
MOR03084
MOR03256
L19
Ly6.3

Figur 9


4h 37°CPlasma
4h 37°C PBS
% remaining immunoreactivity
120
100
80
60
40
20
0
3 2 4 33 2 4 53 2 4 63 2 5 13 2 5 23 2 5 33 2 5 53 2 5 73 2 5 8

Figur 10


Kontrolle (PBS)
200µg MOR03255 in MATRIGEL; tägliche i.v. Injektionen von 100µg/Tier MOR03255 von Tag 3-9
100µg (i.v.) MOR03255/Tier/Tag von Tag 3-9
Tumorfläche (mm2 +/- SEM)
Zeit (Tage nach Tumorimplantation)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
500
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

Figur 11

Stammklone

MOR02610:
VH VH 1B
caggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtgagctgcaaagcc
tccggatataccttactggttttatattaattgggtccgccaagccccctgggcagggtctcgagtggatg
ggctggatcaatccgtattctggcaatacgcgttacgcgcagaagtttcagggccgggtgaccatgacccgt
gataccagcattagcaccgcgtatatggaactgagcagcctgcgtagcgaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttctcctgtttattataagtatgattattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcggcaacattggtattaatttgtgaattggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttataagaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattatfattgccagtcttatgataagacttct
tctacttatgtgtttggcggcggcacgaagttaacogttcttggccag

MOR02611:
VH VH 1B
caggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtgagctgcaaagcc
tccggatataccttttctggttcttatatgcattgggtccgccaagccccctgggcagggtctcgagtggatg
ggcattatcaatccggcttctggcaagacgctttacgcgcagaagtttcagggccgggtgaccatgacccgt
gataccagcattagcaccgcgtatatggaactgagcagcctgcgtagcgaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtggtcttattatcgttttgcttcttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatattggtggttatcattctgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttatcgttctaatcgtcoctcaggcgtgagcaacogttttagcggatccaaaagcggcaacaccgcg
agcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattatgcgctgctgctactggtggttgg
gtgtttggcggcggcacgaa t ttaaccgttcttggccag

Anmerkung: In VL Mutation an nt 309 (G—>T)

MOR02613:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttttctaattatactatgacttgggtgcgccaagccoctgggaagggtctcgagtgggtg
agctttatcattggttctggtagcaatacctcttatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttatgttaatggttttgatatttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatgttggtgtttattattatgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgattctaagcgtccctcaggcgtgagcaaccgtttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagacttatgctaagaag
gattattctcttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02614:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaacgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttteataataattggatgcattgggtgcgccaagccccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctttatctctggttctggtagccatacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtgcttatgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttttaattatgtgaattggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttatggtaattctaagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgcgctatgttttctcctgagggt
gtgttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02616:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcgtaataatgctatgcattgggtgcgccaagccccttgggaagggtctcgagtgggtg
agcgctatctcttcttctggtagcggtaccttattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtgttattgttcttttgattattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL kappa3a
gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgtctccgggcgaacgtgcgaccctgagctgcaga
gcgagccagaatgttcgttctaatctggcttggtaccagcagaaaccaggtcaagcaccgcgtctattaatt
tatggtgcttctaatcgtgcaactggggtcccggcgcgttttagcggctctggatccggcacggatttttacc
ctgaccattagcagcctggaacctgaagactttgcggtttattattgccttcagaagtactctattcctttt
accttggccagggtacgaaagttgaaattaaacgtacg

MOR02618:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttaataattatggtatgacttgggtgcgccaagccccttgggaagggtctcgagtgggtg
agctctatctatggttatggtagcaatacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaattattgggtttttgcttattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda3
gatatcgaactgacccagccgccttcagtgagcgttgcaccaggtcagaccgcgcgtatctcgtgtagcggc
gataatattcctggtaagtctgttcattggtaccagcagaaaccctgggcaggcgccagttcttgtgatttat
ggtaagatgaatcgtccctcaggcatcccggaacgctttagcggatccaacagcggcaacaccgcgaccctg
accattagcggcactcaggcggaagacgaagcggattattattgccagtcttatgataatttaatgattct
gttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02619:
VH VH 4a_3a
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatttcttcttattattggtcttggattcgccaggcccctgggaagggtctcgagtggatt
ggcatcggtcattggggctctacccagtataatccgagcctgaaaggccgggtgaccattagcgttgatact
tcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgt
ttttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatggtgcttct
actggtgtgtttggcggcggcacgaagttaacgttcttggccag

90

MOR02822:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttctaattatgctatgacttgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcggtatctcttacaagtctagctctacctattatgcggatagcgtgaaaggccgtttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtggtcttgttacttttgataattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtacttataattttgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttatcgtgtttctaatcgtcctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgctcttcttggactcattct
tttactgattatgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02715:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatctcttcttctggtagctatatctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccaggcttgggataatcag
ggtatgaagtatgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02718:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttaattctaatgctatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctttatctctggttctggtagctctacctattatgcggatagcgtgaaaggccgtttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtggttggttttttgctcattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL kappa3_3a
gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgtctccgggcgaacgtgcgaccctgagctgcaga
gcgagccagtctggtcgtggtaatctggcttggtaccagcagaaaccaggtcaagcaccgcgtctattaatt
tatgatgcttctaatcgtgcaactggggtcccggcgcgtttagcggctctggatccggcacggattttacc
ctgaccattagcagcctggaacctgaagacttgcggttattattgctttcagtattcttctgttcctctt
acctttggccagggtacgaaagttgaaattaaacgtacg

MOR02721:
VH VH 5
caggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaaaggt
tccggatattcctttacttcttattatattaattgggtgcgccagatgcctgggaagggtctcgagtggatg
ggcattatctatccgtctactagcggtaccattattattctccgagctttcagggccaggtgaccattagcgcg
gataaaagcattagcaccgcgtatcttcaatggagcagcctgaaagcgagcgatacggccatgtattattgc
gcgcgttatcatggtgctttttggggccaaggcaccciggtgacggttagctca

q1

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctcattctgtgtattggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttatcgtaattctgagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggcttatactactggttct
attgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02722:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttctaatgctattcattgggtgcgccaagccccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctctatctctggttctggtagcaatacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttttattgcttcttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL kappa2
gatatcgtgatgacccagagcccactgagcctgccagtgactccgggcgagcctgcgagcattagctgcaga
agcagccaaagcctggttcattctaatggctatactgatctgaattggtaccttcaaaaaccaggtcaaagc
ccgcagctattaatttatcttggttcttatcgtgccagtggggtccggatcgttttagcggctctggatcc
ggcaccgattttaccctgaaaattagccgtgtggaagctgaagacgtgggcgtgtattattgccagcagtat
tctaattttccttttaccttggccagggtacgaaagttgaaattaaacgtacg

Erste Maturierung: LCDR3 Maturation

Derivate von MOR02619:

VH: alle Fabs:
VH4_3a
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatttcttcttattattggtcttggattcgccaggccccctgggaagggtctcgagtggatt
ggcatcggtcattggggctctacccagtataatccgagcctgaaaggccgggtgaccattagcgttgatact
tcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgt
ttttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL:
MOR03055:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggcttggactcgtgctcat
cgttatcctgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03066:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgctcttcttatgatactcaggtt
actcgtgtgtttggcggcggcacgaagttaccgttcttggccag

92

MOR03075:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatcctcgttct
tttactgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03069:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgctggactggtatgtcttatcat
tttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03071:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccttgcttatattcagtctaag
ggtcatgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

Derivate von MOR02715:

VH: alle Fabs:
VH3_3a
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatctcttcttctggtagctatatctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL:
MOR03064:
Vlambda2_3
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatcttctt
gctccttctgttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03062:
Vlambda2_3
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatctttct
gttcatcaggttgtgtttggcggcggcacgaagttaacgttcttggccag

93

2. Maturierung: HCDR2

Derivate von MOR03055:
MOR03243 VH VH4_3a
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatttcttcttattattggtcttggattcgccaggccoctgggaagggtctcgagtggatt
ggcgagattcatcgtggtggttatactcagtataatccttctcttaagtctcgggtcaccattagcgttgat
acttcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggcggcggatacggccgtgtattattgcgcg
cgttttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggcttggactcgtgctcat
cgttatcctgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

Derivate von MOR03069:
MOR03245 VH VH4_3a
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatttcttcttattattggtcttggattcgccaggccoctgggaagggtctcgagtggatt
ggcgttattcataagtggggttttactaattataatccttctcttaagtctcgggtcaccattagcgttgat
acttcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggcggcggatacggccgtgtattattgcgcg
cgttttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgctggactggtatgtcttatcat
tttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

Derivate von MOR03075:
MOR03246 VH VH4_3a
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatttcttcttattattggtcttggattcgccaggcccctgggaagggtctcgagtggatt
ggctatattcataagtatggttggactaagtataatccttctcttaagtctcgggtcaccattagcgttgat
acttcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggcggcggatacggccgtgtattattgcgcg
cgttttttgatgtttggggc
caaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatcctcgttct
tttactgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

Anmerkung: VH4_3a Sequenzen wurden in FR2 von HuCAL GOLD zu Fab2 unter Verwendung einer Fab2 Maturierungs-Kassette rückmutiert

94

Derivate von MOR03062:

MOR03251 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccoctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaatatgtcttatactatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3

gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgtttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatctttct
gttcatcaggttgtgttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03252 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccoctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaattattcttggcatatttattatgctgattctgttaagggtcgtttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3 wie 3251

MOR03253 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccoctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaatatgggttttgagatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3 wie 3251

MOR03255 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccoctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaatcgttcttcttatatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3 wie 3251

MOR03257 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccoctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaatcgtggtaattatatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3 wie 3251

95

Derivate von MOR03075:
MOR03258 VH VH3_3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaatcagtctaattatatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatcttctt
gctccttctgttgtgtttggcggcgcacgaagttaaccgttcttggccag

~5189903
SEQUENZPROTOKOLL

<110> Schering Aktiengesellschaft

<120> Identifizierung und Charakterisierung von funktionsblockierenden anti-ED-B-Fibronektin Antikörpern

<130> 33042P DE (WWHC)

<140>
<141>

<160> 90

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1
<211> 354
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02610

<400> 1

```
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg   48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt act ggt ttt   96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
            20                  25                  30

tat att aat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg   144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

ggc tgg atc aat ccg tat tct ggc aat acg cgt tac gcg cag aag ttt   192
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat   240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt tct cct gtt tat tat aag tat gat tat tgg ggc caa ggc acc   336
Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtg acg gtt agc tca                                          354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 2
<211> 118
<212> PRT
<213> human

<400> 2

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
```

97

~5189903

```
 1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
            20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 3
<211> 336
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02610

<400> 3

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc ggc aac att ggt att aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Gly Asn Ile Gly Ile Asn
            20                  25                  30

ttt gtg aat tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg  144
Phe Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat aag aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc  192
Ile Tyr Lys Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa  240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat aag act tct  288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Lys Thr Ser
                85                  90                  95

tct act tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag  336
Ser Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 4
<211> 112
<212> PRT

98

~5189903

<213> human

<400> 4
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Gly Asn Ile Gly Ile Asn
20 25 30

Phe Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Lys Thr Ser
85 90 95

Ser Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 5
<211> 351
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02611

<400> 5
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt tct ggt tct 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Ser
20 25 30

tat atg cat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg 144
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ggc att atc aat ccg gct tct ggc aag acg ctt tac gcg cag aag ttt 192
Gly Ile Ile Asn Pro Ala Ser Gly Lys Thr Leu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat 240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt ggt ctt tat tat cgt ttt gct tct tgg ggc caa ggc acc ctg 336
Ala Arg Gly Leu Tyr Tyr Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

gtg acg gtt agc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> human

<400> 6

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Ser
            20                  25                  30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ala Ser Gly Lys Thr Leu Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Leu Tyr Tyr Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 7
<211> 327
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02611

<400> 7

```
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat att ggt ggt tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

cat tct gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt   144
His Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

atg att tat cgt tct aat cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt agc   192
Met Ile Tyr Arg Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg caa   240
Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc gct gct gct act ggt ggt tgg   288
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Thr Gly Gly Trp
                85                  90                  95
```

gtg ttt ggc ggc ggc acg aat tta acc gtt ctt ggc cag 327
Val Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 8
<211> 109
<212> PRT
<213> human

<400> 8
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30

His Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Arg Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Thr Gly Gly Trp
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 9
<211> 348
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02613

<400> 9
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct aat tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

act atg act tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc ttt atc att ggt tct ggt agc aat acc tct tat gcg gat agc gtg 192
Ser Phe Ile Ile Gly Ser Gly Ser Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

101

~5189903

85 90 95

gcg cgt tat gtt aat ggt ttt gat att tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Tyr Val Asn Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acg gtt agc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 116
<212> PRT
<213> human

<400> 10
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Phe Ile Ile Gly Ser Gly Ser Asn Thr Ser 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 Tyr Val Asn Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 11
<211> 339
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02613

<400> 11
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag 48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat gtt ggt gtt tat 96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Val Tyr
20 25 30

tat tat gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt 144
Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

atg att tat tat gat tct aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt 192
Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

102

~5189903

50 55 60

```
agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg   240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65                  70                  75                  80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag act tat gct aag aag   288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Lys Lys
                85                  90                  95

gat tat tct ctt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc   336
Asp Tyr Ser Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

cag                                                              339
Gln
```

<210> 12
<211> 113
<212> PRT
<213> human

<400> 12

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Val Tyr
            20                  25                  30

Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Lys Lys
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln
```

<210> 13
<211> 339
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02614

<400> 13

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat aat aat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Asn
            20                  25                  30
```

~5189903

103

```
tgg atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc ttt atc tct ggt tct ggt agc cat acc tat tat gcg gat agc gtg   192
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt gct tat gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc   336
Ala Arg Ala Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110

tca                                                               339
Ser
```

<210> 14
<211> 113
<212> PRT
<213> human

<400> 14

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser His 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 Ala Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110

Ser
```

<210> 15
<211> 327
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02614

<400> 15

~5189903

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt ttt aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe Asn
            20                  25                  30

tat gtg aat tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg  144
Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat ggt aat tct aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc  192
Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa  240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc gct atg ttt tct cct gag ggt  288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Met Phe Ser Pro Glu Gly
                85                  90                  95

gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag              327
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105
```

<210> 16
<211> 109
<212> PRT
<213> human

<400> 16

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe Asn
            20                  25                  30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105
```

<210> 17
<211> 348
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02616

105

~5189903

<400> 17
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt cgt aat aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Asn
20 25 30

gct atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc gct atc tct tct tct ggt agc ggt acc tat tat gcg gat agc gtg 192
Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt gtt att gtt ctt ttt gat tat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Val Ile Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acg gtt agc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 116
<212> PRT
<213> human

<400> 18
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 Arg Asn Asn
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Gly 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 Val Ile Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 327

106

~5189903

<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02616

<400> 19

```
gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
  1               5                  10                  15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag aat gtt cgt tct aat   96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Asn
             20                  25                  30

ctg gct tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta att  144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
         35                  40                  45

tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc ggc  192
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
     50                  55                  60

tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa cct  240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65                  70                  75                  80

gaa gac ttt gcg gtt tat tat tgc ctt cag aag tac tct att cct ttt  288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Lys Tyr Ser Ile Pro Phe
                 85                  90                  95

acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg              327
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105
```

<210> 20
<211> 109
<212> PRT
<213> human

<400> 20

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Lys Tyr Ser Ile Pro Phe
                 85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105
```

<210> 21

~5189903

107

<211> 348
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02618

<400> 21

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat aat tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
            20                  25                  30

ggt atg act tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc tct atc tat ggt tat ggt agc aat acc tat tat gcg gat agc gtg   192
Ser Ser Ile Tyr Gly Tyr Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat tat tgg gtt ttt gct tat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg   336
Ala Arg Asn Tyr Trp Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                  348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 22
<211> 116
<212> PRT
<213> human

<400> 22

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

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

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

Ser Ser Ile Tyr Gly Tyr Gly Ser Asn 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 Asn Tyr Trp Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
```

~5189903

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 330
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02618

<400> 23
gat atc gaa ctg acc cag ccg cct tca gtg agc gtt gca cca ggt cag 48
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

acc gcg cgt atc tcg tgt agc ggc gat aat att cct ggt aag tct gtt 96
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Pro Gly Lys Ser Val
20 25 30

cat tgg tac cag cag aaa ccc ggg cag gcg cca gtt ctt gtg att tat 144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

ggt aag atg aat cgt ccc tca ggc atc ccg gaa cgc ttt agc gga tcc 192
Gly Lys Met Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

aac agc ggc aac acc gcg acc ctg acc att agc ggc act cag gcg gaa 240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75 80

gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat aat ttt aat gat tct 288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Phe Asn Asp Ser
85 90 95

gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 330
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 24
<211> 110
<212> PRT
<213> human

<400> 24
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Pro Gly Lys Ser Val
20 25 30

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

Gly Lys Met Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

~5189903

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 25
<211> 333
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02619

<400> 25
cag gtg caa ttg caa gaa agt ggt ccg ggc ctg gtg aaa ccg ggc gaa 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

acc ctg agc ctg acc tgc acc gtt tcc gga ggc agc att tct tct tat 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

tat tgg tct tgg att cgc cag gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg att 144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

ggc atc ggt cat tgg ggc tct acc cag tat aat ccg agc ctg aaa ggc 192
Gly Ile Gly His Trp Gly Ser Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
50 55 60

cgg gtg acc att agc gtt gat act tcg aaa aac cag ttt agc ctg aaa 240
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
65 70 75 80

ctg agc agc gtg acg gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc gcg cgt 288
Leu Ser Ser Val Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

ttt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca 333
Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 26
<211> 111
<212> PRT
<213> human

<400> 26
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Gly His Trp Gly Ser Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
50 55 60

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

110

~5189903

```
Leu Ser Ser Val Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
                85                  90                  95

Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
           100                 105                 110
```

<210> 27
<211> 333
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02619

<400> 27

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg   144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc   192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa   240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ggt gct tct   288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Gly Ala Ser
                85                  90                  95

act ggt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag       333
Thr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
           100                 105                 110
```

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

<400> 28

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
```

~5189903

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Gly Ala Ser
85 90 95

Thr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 29
<211> 348
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02622

<400> 29

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct aat tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30

gct atg act tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg  144
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc ggt atc tct tac aag tct agc tct acc tat tat gcg gat agc gtg  192
Ser Gly Ile Ser Tyr Lys Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat  240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc  288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt ggt ctt gtt act ttt gat aat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg  336
Ala Arg Gly Leu Val Thr Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                 348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 30
<211> 116
<212> PRT
<213> human

<400> 30

```
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 Asn Tyr
            20                  25                  30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

~5189903

Ser Gly Ile Ser Tyr Lys Ser Ser 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 Gly Leu Val Thr Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 339
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02622

<400> 31
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag 48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt act tat 96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
20 25 30

aat ttt gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt 144
Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

atg att tat cgt gtt tct aat cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt 192
Met Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg 240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tct tct tgg act cat tct 288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr His Ser
85 90 95

ttt act gat tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc 336
Phe Thr Asp Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

cag 339
Gln

<210> 32
<211> 113
<212> PRT
<213> human

<400> 32
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

~5189903

113

```
 1               5                  10                  15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
            20                  25                  30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

Met Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

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

Phe Thr Asp Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln
```

<210> 33
<211> 348
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02715

<400> 33

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg  144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc gtt atc tct tct tct ggt agc tat atc tat tat gcg gat agc gtg  192
Ser Val Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat  240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc  288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg  336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                 348
Thr Val Ser Ser
        115
```

~5189903

114

<210> 34
<211> 116
<212> PRT
<213> human

<400> 34
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

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

Ser Val Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 339
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02715

<400> 35
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag 48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt ggt tat 96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
20 25 30

aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt 144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt 192
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg 240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag gct tgg gat aat cag 288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Gln
85 90 95

~5189903

115

```
ggt atg aag tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc   336
Gly Met Lys Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
          100                 105                 110

cag                                                               339
Gln
```

<210> 36
<211> 113
<212> PRT
<213> human

<400> 36

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Gln
                85                  90                  95

Gly Met Lys Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
          100                 105                 110

Gln
```

<210> 37
<211> 345
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02718

<400> 37

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat tct aat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Asn
            20                  25                  30

gct atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc ttt atc tct ggt tct ggt agc tct acc tat tat gcg gat agc gtg   192
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
```

116

~5189903

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

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                 85                  90                  95

gcg cgt ggt tgg ttt ttt gct cat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg   336
Ala Arg Gly Trp Phe Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

gtt agc tca                                                      345
Val Ser Ser
        115


<210> 38
<211> 115
<212> PRT
<213> human

<400> 38
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser 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 Gly Trp Phe Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115


<210> 39
<211> 327
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02718

<400> 39
gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
  1               5                  10                  15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct ggt cgt ggt aat   96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Gly Arg Gly Asn
            20                  25                  30

ctg gct tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta att   144
```

~5189903

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

tat gat gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc ggc 192
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

gaa gac ttt gcg gtt tat tat tgc ttt cag tat tct tct gtt cct ctt 288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Ser Ser Val Pro Leu
85 90 95

acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg 327
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 40
<211> 109
<212> PRT
<213> human

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Gly Arg Gly Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 41
<211> 342
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02721

<400> 41
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gaa 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

agc ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt act tct tat 96
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

118

~5189903

```
tat att aat tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc gag tgg atg   144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
         35                  40                  45

ggc att atc tat ccg tct act agc cgt acc att tat tct ccg agc ttt   192
Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Thr Ser Arg Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
     50                  55                  60

cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat   240
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65                  70                  75                  80

ctt caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc   288
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                 85                  90                  95

gcg cgt tat cat ggt gct ttt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt   336
Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

agc tca                                                          342
Ser Ser
```

<210> 42
<211> 114
<212> PRT
<213> human

<400> 42

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser
```

<210> 43
<211> 342
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02721

<400> 43

```
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gaa   48
```

~5189903

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

agc ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt act tct tat   96
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

tat att aat tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc gag tgg atg   144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

ggc att atc tat ccg tct act agc cgt acc att tat tct ccg agc ttt   192
Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Thr Ser Arg Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60

cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat   240
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

ctt caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc   288
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt tat cat ggt gct ttt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt   336
Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

agc tca                                                          342
Ser Ser
```

<210> 44
<211> 114
<212> PRT
<213> human

<400> 44

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser
```

<210> 45
<211> 339
<212> DNA
<213> human

~5189903

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR02722

<400> 45
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
20 25 30

gct att cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc tct atc tct ggt tct ggt agc aat acc tat tat gcg gat agc gtg 192
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt ttt att gct tct tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc 336
Ala Arg Phe Ile Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

tca 339
Ser

<210> 46
<211> 113
<212> PRT
<213> human

<400> 46
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 Asn
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn 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 Phe Ile Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 47
<211> 342
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR02722

<400> 47
gat atc gtg atg acc cag agc cca ctg agc ctg cca gtg act ccg ggc 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag cct gcg agc att agc tgc aga agc agc caa agc ctg gtt cat tct 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

aat ggc tat act gat ctg aat tgg tac ctt caa aaa cca ggt caa agc 144
Asn Gly Tyr Thr Asp Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

ccg cag cta tta att tat ctt ggt tct tat cgt gcc agt ggg gtc ccg 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gat cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acc gat ttt acc ctg aaa att 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc cgt gtg gaa gct gaa gac gtg ggc gtg tat tat tgc cag cag tat 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
85 90 95

tct aat ttt cct ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa 336
Ser Asn Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

cgt acg 342
Arg Thr

<210> 48
<211> 114
<212> PRT
<213> human

<400> 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

122

~5189903

```
Ser Asn Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100                 105                 110

Arg Thr
```

<210> 49
<211> 336
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR03055

<400> 49

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg   144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc   192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa   240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag gct tgg act cgt gct cat   288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Arg Ala His
                85                  90                  95

cgt tat cct gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag   336
Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 50
<211> 112
<212> PRT
<213> human

<400> 50

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
```

123

~5189903

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Arg Ala His
85 90 95

Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 51
<211> 333
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR03066

<400> 51

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg  144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc  192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa  240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tct tct tat gat act cag gtt  288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Thr Gln Val
                85                  90                  95

act cgt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag      333
Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 52
<211> 111
<212> PRT
<213> human

<400> 52

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

124

~5189903

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Thr Gln Val
85 90 95

Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 53
<211> 333
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR03075

<400> 53
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat cct cgt tct 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Pro Arg Ser
85 90 95

ttt act gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 333
Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 54
<211> 111
<212> PRT
<213> human

<400> 54
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

125

```
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Pro Arg Ser
                85                  90                  95

Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 55
<211> 330
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR03069

<400> 55

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg   144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc   192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa   240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tgg act ggt atg tct tat cat   288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly Met Ser Tyr His
                85                  90                  95

ttt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag           330
Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 56
<211> 110
<212> PRT
<213> human

<400> 56

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
```

126

~5189903

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly Met Ser Tyr His
85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 57
<211> 333
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR03071

<400> 57

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg   144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc   192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa   240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc ctt gct tat att cag tct aag   288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Tyr Ile Gln Ser Lys
                85                  90                  95

ggt cat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag      333
Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 58
<211> 111
<212> PRT
<213> human

<400> 58

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

127

~5189903

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Tyr Ile Gln Ser Lys
85 90 95

Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 59
<211> 339
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR03064

<400> 59

```
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt ggt tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt   144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt   192
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg   240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ctt ctt   288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Leu
                85                  90                  95

gct cct tct gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc   336
Ala Pro Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

cag                                                              339
Gln
```

<210> 60
<211> 113
<212> PRT
<213> human

<400> 60

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30
```

128

~5189903

```
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Leu
                85                  90                  95

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

Gln
```

<210> 61
<211> 339
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Antikörper-VL-Region; MOR03062

<400> 61

```
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt ggt tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt   144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt   192
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg   240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ctt tct   288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
                85                  90                  95

gtt cat cag gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc   336
Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

cag                                                              339
Gln
```

<210> 62
<211> 113
<212> PRT
<213> human

129

~5189903

<400> 62
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
85 90 95

Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 63
<211> 336
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<223> Derivat von MOR03055: Antikörper-VH-Region;
MOR03243

<400> 63
cag gtg caa ttg caa gaa agt ggt ccg ggc ctg gtg aaa ccg ggc gaa 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

acc ctg agc ctg acc tgc acc gtt tcc gga ggc agc att tct tct tat 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

tat tgg tct tgg att cgc cag gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg att 144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

ggc gag att cat cgt ggt ggt tat act cag tat aat cct tct ctt aag 192
Gly Glu Ile His Arg Gly Gly Tyr Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

tct cgg gtc acc att agc gtt gat act tcg aaa aac cag ttt agc ctg 240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

aaa ctg agc agc gtg acg gcg gcg gat acg gcc gtg tat tat tgc gcg 288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

cgt ttt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca 336
Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> human

<400> 64
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile His Arg Gly Gly Tyr Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 65
<211> 336
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<223> Derivat von MOR03055: Antikörper-VL-Region;
MOR03243

<400> 65
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag gct tgg act cgt gct cat 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Arg Ala His
85 90 95

cgt tat cct gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 336
Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

131

~5189903

100 105 110

<210> 66
<211> 112
<212> PRT
<213> human

<400> 66
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Arg Ala His
85 90 95

Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 67
<211> 336
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<223> Derivat von MOR03069; Antikörper-VH-Region;
MOR03245

<400> 67
cag gtg caa ttg caa gaa agt ggt ccg ggc ctg gtg aaa ccg ggc gaa 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

acc ctg agc ctg acc tgc acc gtt tcc gga ggc agc att tct tct tat 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

tat tgg tct tgg att cgc cag gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg att 144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

ggc gtt att cat aag tgg ggt ttt act aat tat aat cct tct ctt aag 192
Gly Val Ile His Lys Trp Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

tct cgg gtc acc att agc gtt gat act tcg aaa aac cag ttt agc ctg 240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

aaa ctg agc agc gtg acg gcg gcg gat acg gcc gtg tat tat tgc gcg 288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

132

~5189903

cgt ttt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca 336
Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> human

<400> 68
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile His Lys Trp Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 69
<211> 330
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)
<223> Derivat von MOR03069; Antikörper-VL-Region;
MOR03245

<400> 69
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tgg act ggt atg tct tat cat 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly Met Ser Tyr His

~5189903

133

85 90 95

ttt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 330
Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 70
<211> 110
<212> PRT
<213> human

<400> 70
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly Met Ser Tyr His
85 90 95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 71
<211> 354
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)
<223> Derivat von MOR03075; Antikörper-VH-Region;
MOR03246

<400> 71
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt act ggt ttt 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
20 25 30

tat att aat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg 144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ggc tgg atc aat ccg tat tct ggc aat acg cgt tac gcg cag aag ttt 192
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat 240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

~5189903

```
atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt tct cct gtt tat tat aag tat gat tat tgg ggc caa ggc acc   336
Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtg acg gtt agc tca                                          354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 72
<211> 118
<212> PRT
<213> human

<400> 72

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
            20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 73
<211> 333
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Derivat von MOR03075; Antikörper-VL-Region;
MOR03246

<400> 73

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg   144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
```

135

```
att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc   192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
     50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa   240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat cct cgt tct   288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Pro Arg Ser
                85                  90                  95

ttt act gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag      333
Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 74
<211> 111
<212> PRT
<213> human

<400> 74

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Pro Arg Ser
                85                  90                  95

Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 75
<211> 348
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Derivat von MOR03062; Antikörper-VH-Region;
MOR03251

<400> 75

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
```

~5189903

136

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

agc gtt att tct aat atg tct tat act att tat tat gct gat tct gtt   192
Ser Val Ile Ser Asn Met Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
     50                  55                  60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg   336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                  348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 76
<211> 116
<212> PRT
<213> human

<400> 76

```
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

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

Ser Val Ile Ser Asn Met Ser Tyr Thr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 77
<211> 339
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Derivat von MOR03062; Antikörper-VL-Region; MOR03251

<400> 77

~5189903

157

```
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt ggt tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt   144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt   192
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg   240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ctt tct   288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
                85                  90                  95

gtt cat cag gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc   336
Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

cag                                                              339
Gln
```

<210> 78
<211> 113
<212> PRT
<213> human

<400> 78

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
                85                  90                  95

Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln
```

<210> 79
<211> 348
<212> DNA
<213> human

~5189903

138

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR03252

<400> 79
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc gtt att tct aat tat tct tgg cat att tat tat gct gat tct gtt 192
Ser Val Ile Ser Asn Tyr Ser Trp His Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acg gtt agc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 116
<212> PRT
<213> human

<400> 80
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

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

Ser Val Ile Ser Asn Tyr Ser Trp His Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

~5189903

115

139

<210> 81
<211> 348
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR03253

<400> 81

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc gtt att tct aat atg ggt ttt gag att tat tat gct gat tct gtt   192
Ser Val Ile Ser Asn Met Gly Phe Glu Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg   336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                  348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 82
<211> 116
<212> PRT
<213> human

<400> 82

```
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

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

Ser Val Ile Ser Asn Met Gly Phe Glu Ile 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
```

140

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

Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 348
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR03255

<400> 83

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc gtt att tct aat cgt tct tct tat att tat tat gct gat tct gtt   192
Ser Val Ile Ser Asn Arg Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg   336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                  348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 84
<211> 116
<212> PRT
<213> human

<400> 84

```
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
```

~5189903

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

Ser Val Ile Ser Asn Arg Ser Ser Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 348
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Antikörper-VH-Region; MOR03257

<400> 85

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg  144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc gtt att tct aat cgt ggt aat tat att tat tat gct gat tct gtt  192
Ser Val Ile Ser Asn Arg Gly Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat  240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc  288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg  336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                 348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 86
<211> 116
<212> PRT
<213> human

142

~5189903

<400> 86
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

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

Ser Val Ile Ser Asn Arg Gly Asn Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 348
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Derivat von MOR03075; Antikörper-VH-Region;
MOR03258

<400> 87
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc gtt att tct aat cag tct aat tat att tat tat gct gat tct gtt 192
Ser Val Ile Ser Asn Gln Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

143

~5189903

acg gtt agc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 116
<212> PRT
<213> human

<400> 88
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

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

Ser Val Ile Ser Asn Gln Ser Asn Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 354
<212> DNA
<213> human

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)
<223> Derivat von MOR03075; Antikörper-VL-Region;
MOR03258

<400> 89
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt act ggt ttt 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
20 25 30

tat att aat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg 144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ggc tgg atc aat ccg tat tct ggc aat acg cgt tac gcg cag aag ttt 192
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat 240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

144

~5189903

```
atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt tct cct gtt tat tat aag tat gat tat tgg ggc caa ggc acc   336
Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
           100                 105                 110

ctg gtg acg gtt agc tca                                          354
Leu Val Thr Val Ser Ser
       115
```

<210> 90
<211> 118
<212> PRT
<213> human

<400> 90

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
            20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
           100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
       115
```

145

IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-ED-B-FIBRONECTINA BLOQUEANTES DE LA FUNCIÓN

DESCRIPCIÓN

La invención se refiere a polipéptidos recombinantes, en especial a anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que se unen con la isoforma ED-B de la fibronectina y cuya función pueden bloquear. Además, se divulga la aplicación diagnóstica y farmacéutica de los polipéptidos según la invención.

Durante la formación del tumor y su progresión se transforma la matriz extracelular (ECM), en la que crece el tumor, por degradación proteolítica de la ECM ya existente. Este proceso genera una matriz inducida por el tumor que se distingue de la ECM que aparece en el tejido normal. La ECM inducida por tumor parece ser el ambiente óptimo para el crecimiento y la angiogénesis tumoral (1-4).

En la angiogénesis tumoral se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos ya existentes. Este proceso presupone la proteólisis de la ECM, el crecimiento dirigido y la diferenciación de células endoteliales en nuevas estructuras vasculares que son esenciales para el ulterior crecimiento del tumor (5).

Las fibronectinas son una clase importante de glucoproteínas de matriz. Su papel principal consiste en permitir la adhesión de células a una cantidad de matrices extracelulares distintas. La existencia de fibronectinas en la superfi-

146

cie de células no transformadas en cultivo, así como su ausencia en células transformadas llevó a la identificación de fibronectinas como proteínas de adhesión importantes. Interactúan con otras numerosas moléculas diferentes, por ejemplo colágeno, proteoglicanos de sulfato de heparano y fibrina, y así regulan la forma celular y la estructura del citoesqueleto. Además, son responsables de la migración celular y la diferenciación celular durante la embriogénesis. También son importantes para la cicatrización, donde posibilitan la migración de macrófagos y otras células inmunes al área afectada, y en la formación de coágulos, permitiendo la adhesión de plaquetas a regiones dañadas de los vasos sanguíneos.

Las fibronectinas son dímeros de dos péptidos similares, en donde cada cadena mide aproximadamente 60-70 nm. Se han identificado por lo menos 20 cadenas distintas de fibronectina, de las cuales todas se generan por empalme alternativo de la transcripción de ARN de un único gen de fibronectina.

Las fibronectinas son glucoproteínas de alto peso molecular que median la adhesión y que desempeñan un papel importante en el desarrollo del sistema vascular. Además, las fibronectinas actúan de forma quimioestática sobre las células endoteliales, modulan la acción de factores de crecimiento y sustentan el crecimiento en longitud de células endoteliales durante la angiogénesis (6-9). Un análisis de productos de separación de fibronectina proteolítica muestra

147

que los polipéptidos están compuestos por seis dominios fuertemente plegados, de los cuales cada dominio contiene, a su vez, las llamadas secuencias de repetición ("repeats"), cuyas similitudes en cuanto a su secuencia de aminoácidos permiten una clasificación en tres tipos (tipo I, II, III). La región central de ambas cadenas a partir del dímero está compuesta por una sección de la llamada repetición de tipo III, que mide 90 aminoácidos en promedio (10). Estudios estructurales dieron como resultado que cada repetición de tipo III está compuesta por siete cadenas beta que están plegadas en dos hojas plegadas antiparalelas, en donde se exponen regiones cortas en bucle como sitios de interacción potenciales de proteína-proteína (11).

Las repeticiones del tipo III permiten que las fibronectinas actúen como moléculas de adhesión que interactúan como moléculas superficiales de las células, las llamadas "integrinas" El término integrina se utilizó por primera vez en 1987 en (12) para describir un grupo afín de moléculas heterodiméras superficiales de células, que actúan como mediadores entre la matriz extracelular y el citoesqueleto intracelular e inducen, de esta manera, la adhesión celular y la migración. Estos receptores heterodímeros "integran" o median las señales del medio extracelular con funciones celulares específicas. Hasta ahora se conocen 17 beta-subunidades que pueden interactuar con más de 20 subunidades alfa,

148

específica y no covalentemente, a fin de formar más de 20 familias diferentes (13).En especial, la secuencia RGDS, que se halla en la décima repetición del tipo III de la fibronectina (III-10), media la interacción de fibronectina con al menos 8 distintas integrinas. Más allá de ello, se mostró que al menos cuatro integrinas pueden interactuar específicamente con fibronectina de una manera independiente de RGDS (13).El grupo de las secuencias de repetición del tipo III comprende, además de las secuencias III7, III8, III9 y III10, también las repeticiones EIIIB y EIIIA (ED-B y ED-A).

La fibronectina ED-B no se puede detectar en el tejido normal de los adultos (única excepción: endometrio proliferante), mientras que se expresa fuertemente en el tejido fetal y en el crecimiento de tumores, además de una expresión local estromica de ED-B. Más allá de ello, la fibronectina ED-B se localiza perivascularmente alrededor de los vasos sanguíneos que se formaron durante la angiogénesis. Por este motivo, la fibronectina ED-B es una proteína marcadora para el proceso de la angiogénesis (tumoral) (14).

El dominio ED-B es una unidad de homología completa de tipo III muy conservada que se compone de 91 aminoácidos. El grado de homología entre ser humano y rata es del 100 %, entre ser humano y pollo, del 96 %. En la bibliografía se sabe muy poco de la función del dominio ED-B. Algunas pocas publicaciones (15-17) especulan sobre la acción mediadora de

149

la adhesión general para diversas células. Hasta ahora no se mostró ninguna acción específica sobre células endoteliales.

En el documento WO 02/20563 se mostró que ED-B recombinante indica una acción proangiogénica especifica *in vitro*: (i) la proliferación de células endoteliales microvasculares dérmicas humanas estimuladas por bFGF (HDMVEc) es potenciada por ED-B recombinante, (ii) la proteína media la adhesión de HDMVEC y (iii) ED-B recombinante estimula la invasión y diferenciación (*tube formation*) de HDMVEc en geles de colágeno.

Además, estos efectos mediadores de ED-B podían ser bloqueados específicamente por péptidos sintéticos que se derivaron del dominio ED-B. Las secuencias peptídicas representan así la región de unión para un receptor específico de ED-B sobre la superficie de las células endoteliales, que se identificó por medio de cromatografía por afinidad como la $\alpha_2\beta_1$-integrina. La interacción específica entre la $\alpha_2\beta_1$-integrina y el dominio ED-B hasta ahora no se describió en la bibliografía.

Además, se divulgan proteínas en el documento WO 02/20563 que son reguladas específicamente por el dominio de fibronectina ED-B y que comprende la $\alpha_2\beta_1$-integrina, la quinasa de adhesión focal, el ligando CD6 (ALCAM), la cadena alfa del receptor de la vitronectina, la subunidad alfa 8 integrada o el precursor de la proteína afin a la folistati-

150

na.

Un sinnúmero de receptores de integrina con propiedades parcialmente superpuestas son expresadas por las células endoteliales (Lit.: DG Stupack y DA Cheresh, SciSTKE, 12 de febrero de 2002; 2002). Estos modelos de expresión muestran que distintas integrinas (por ejemplo, alfavbeta3 y alfa5beta1) median fenómenos biológicos similares (adhesión, migración y supervivencia) y, por ello, representan sistemas redundantes para las células endoteliales que aseguran su comportamiento y supervivencia. Hasta ahora se conocía que alfa2beta1 interactúa con sus ligandos naturales, los colágenos. El bloqueo de esta interacción puede llevar a una acción antiangiogénica (Y.Funahashi et al., Cancer Res.62:6116-6123, 2002).

Por ello, un objeto de la presente invención era la puesta a disposición de moléculas de unión bloqueantes de la función, como, por ejemplo, anticuerpos, que bloquean específicamente los sitios de unión de los receptores del dominio ED-B. Estas moléculas de unión poseen una acción antiangiogénica sobre células endoteliales (tumorales). Contrariamente a la $\alpha_2\beta_1$-integrina expresada de forma relativamente amplia, el dominio ED-B representa una molécula blanco ideal y específico para estas moléculas de unión.

La estructura de ED-B dificulta el desarrollo de anticuerpos monoclonales y policlonales, ya que debe contarse

151

con que ED-5 tiene una inmunogenicidad *in vivo* escasa. De esta manera, el anticuerpo BC-1 (J.Cell Biol.108(1989), 1139-1148) actúa con un epitopo criptico de fibronectina, que sólo existe en presencia de ED-B y por ello no directamente con ED-B. El anticuerpo L19 (Tarli et al. Blood 94 (1999), 192-198 y WO 01/62800), que se generó por uso de ED-B recombinante como inmunógeno, es nuevamente biológicamente inactivo, es decir, no puede reconocer significativamente la adhesión celular a ED-B.

Sorprendentemente se halló ahora que se pueden producir moléculas de unión ED-B bloqueantes de la función, tales como aproximadamente los anticuerpos MOR03255 bloqueantes de la función ED-B, que inhiben fuertemente la adhesión de células a ED-B y causan *in vivo* una reducción significativa del crecimiento tumoral. El bloqueo de ED-B producido por las moléculas de unión según la invención no puede ser compensada aparentemente por mecanismos compensadores de la interacción de colágeno-integrina.

Por medio de la biblioteca de anticuerpos HuCAL®-GOLD, se examinó minuciosamente una biblioteca con aproximadamente 1,6 x 10E10 diferentes anticuerpos en formato de fragmentos Fab, que se generó a partir de las secuencias de consenso HuCAL (documento WO 97/08320;Knappik A, Ge L, Honegger A, Pack P, Fischer M, Wellnhofer G, Hoess A, Wolle J, Pluckthun A y Virnekas B (2000) J.Mol.Biol.296:57-86) por diversi-

152

ficación correspondiente a la diversidad de anticuerpos humanos en todas las seis áreas de CDR y por medio de Cys-Display (documento WO 01/05950), una variante del procedimiento del presentación de fagos, se identificaron en los ensayos que llevan a la presente invención fragmentos Fab de anticuerpos que se unen selectivamente con el dominio ED-B y que bloquean la función. La eficacia de estos fragmentos de anticuerpos se pudo mostrar en un ensayo de adhesión *in vitro*, que reproduce la interacción específica entre ED-B recombinante y HDMVEc aislado. Por modificación dirigida de las moléculas de unión, se pudo mejorar considerablemente la afinidad de unión con el dominio ED-B. Además, se pudo demostrar *in vivo* que las moléculas de unión inhiben en un modelo animal el crecimiento de tumores.

Un primer aspecto de la invención es, de esta manera, un polipéptido que

(i) se une específicamente con el dominio ED-B de fibronectina y

(ii) inhibe la interacción entre el dominio ED-B y su receptor.

El polipéptido según la invención es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. El término "anticuerpo" en el sentido de la presente invención comprende anticuerpos policlonales, monoclonales, quiméricos, humanizados o humanos, así como anticuerpos recombinantes, por ejemplo anticuerpos mo-

153

nocatenarios, o fragmentos de anticuerpos que se unen con antígenos, por ejemplo, fragmentos de anticuerpos monovalentes como, por ejemplo, fragmentos Fab o fragmentos scFv, o fragmentos de anticuerpos divalentes tales como, por ejemplo, fragmentos F $(ab')_2$.

En este contexto es esencial para la invención que los anticuerpos contengan uno o varios sitios de unión con antígenos que cumplan con las condiciones antes mencionadas, es decir, unión específica con el dominio ED-B e inhibición de la interacción entre el dominio ED-B y su receptor, en especial su receptor en células endoteliales. Estas propiedades de unión con antígeno se logran preferentemente por combinación de una región VH y VL, en donde estas regiones están estructuradas a partir de las llamadas regiones estructurales (FR1, FR2, FR3 y FR4), así como las regiones CDR que median la unión con antígeno (H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3 para la región VH y L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3 para la región VL).

El polipéptido según la invención posee preferentemente una afinidad por el dominio ED-B correspondiente a un valor K_D ≤1 µM, con preferencia ≤100 nM, con mayor preferencia ≤10 nM, con mayor preferencia aún ≤1 nM y con máxima preferencia ≤0,1 nM, en donde la afinidad se puede calcular por medio de un ensayo en el sistema BIAcore® tal como se indica en los ejemplos.

El polipéptido según la invención se caracteriza porque

154

se une específicamente con el dominio ED-B de fibronectina, es decir, se une con una afinidad significativamente menor con otros dominios de fibronectina, en especial con el dominio de fibronectina 6 (FN6) y/o los dominios de fibronectina 7-8-9 (7-8-9). En una forma preferida de realización, el polipéptido según la invención y el dominio de ED-B de fibronectina se une con una mayor afinidad en al menos el factor 2, en especial en al menos el factor 5 y con preferencia especial, en al menos el factor 10 que con FN6 y/o 7-8-9, tal como se puede calcular aproximadamente por medio del ensayo de unión indicado en los ejemplos.

En otra forma preferida de realización, el polipéptido según la invención muestra una inhibición *in vitro* de la adhesión de ED-B recombinante a células HDMVEc, preferentemente una inhibición de al menos el 50 % y con preferencia especialmente de al menos el 75 % en una concentración de 10 µg/ml.

Más allá de ello, se prefiere que el polipéptido según la invención muestre una inhibición *in vivo* del crecimiento de un tumor generado por implantación de células de teratocarcinoma F9 (ATCC CRL-1720) en animales de ensayo, por ejemplo ratones desnudos.

El polipéptido según la invención está seleccionado preferentemente de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos, que comprende

155

(a) una región VH

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 1 (MOR 02610), SEQ ID N° 5 (MOR 02611), SEQ ID N° 9 (MOR 02613), SEQ ID N° 13 (MOR 02614), SEQ ID N° 17 (MOR 02616), SEQ ID N° 21 (MOR 02618), SEQ ID N° 25 (MOR 02619), SEQ ID N° 29 (MOR 02622), SEQ ID N° 33 (MOR 02715), SEQ ID N° 37 (MOR 02718), SEQI ID NO. 41 (MOR 02721), SEQ ID N° 45 (MOR 02722) o al menos una región H-CDR1, H-CDR-2 y/o H-CDR3 de una de las regiones VH mencionadas o

(ii) derivada de una región VH según (i) por modificación de al menos una región H-CDR y/o

(b) una región VL

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 3 (MOR 02610), SEQ ID N° 7 (MOR 02611), SEQ ID N° 11 (MOR 02613), SEQ ID N° 15 (MOR 02614), SEQ ID N° 19 (MOR 02616), SEQ ID N° 23 (MOR 02618), SEQ ID N° 27 (MOR 02619), SEQ ID N° 31 (MOR 02622), SEQ ID N° 35 (MOR 02715), SEQ ID N° 39 (MOR 02718), SEQI ID NO. 43 (MOR 02721), SEQ ID N° 47 (MOR 02722) o al menos una región L-CDR1, L-CDR2 y/o L-CDR3 de una de las regiones VL mencionadas, o

(ii) derivada de una región VL según (i) por modificación de al menos una región L-CDR.

Se prefieren en la región VL modificaciones de la re-

156

gión L-CDR3 y/o en la región VH, modificaciones de la región H-CDR2.

A modo de ejemplo, el polipéptido según la invención presenta una región VL que está derivada de la región VL codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 27 (MOR 02619) o SEQ ID N° 35 (MOR 02715). Se prefiere especialmente un polipéptido, que comprende una región VH

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 25 (MOR 02619) o SEQ ID N° 33 (MOR 02715) o al menos una region H-CDR1, H-CDR-2 y/o H-CDR3 de una de las regiones VH mencionadas o

(ii) derivada de una región VH según (i) por modificación de al menos una región H-CDR.

Con preferencia, el polipéptido presenta una región VH que está derivada, por modificación de la región H-CDR2, de una región VH codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 25 (MOR 02619) o SEQ ID N° 33 (MOR 02715). En este caso, se prefiere en especial un polipéptido que comprende

(a) una región VH

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 63 (MOR 03243), SEQ ID N° 67 (MOR 03245), SEQ ID N° 71 (MOR 03246), SEQ ID N° 75 (MOR 03251), SEQ ID N° 79 (MOR 03252), SEQ ID N° 81 (MOR 03253), SEQ ID N° 83 (MOR 03255), SEQ ID N° 85 (MOR 03257), SEQ ID N° 87 (MOR 03258) o al menos la región H-CDR2 de una de las

157

regiones VH mencionadas o

(ii) derivada de una región VH según (i) por modificación de al menos una región H-CDR y/o

(b) una región VL

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 65 (MOR 03243), SEQ ID N° 69 (MOR 03245), SEQ ID N° 73 (MOR 03246), SEQ ID N° 77 (MOR 03251, así como MOR03252, MOR03253, MOR03255 y MOR03257), SEQ ID N° 89 (MOR 03258) o al menos la región L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 de una de las regiones VL mencionadas o

(ii) derivada de una región VL según (i) por modificación de al menos una región L-CDR.

Ejemplos específicos del polipéptido son los siguientes:

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 1 y la región VL codificada por SEQ ID N° 3 (MOR 02610) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 5 y la región VL codificada por SEQ ID N° 7 (MOR 02611) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 9 y la región VL codificada por SEQ ID N° 11 (MOR 02613) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2,

158

H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 13 y la región VL codificada por SEQ ID N° 15 (MOR 02614) de al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 17 y la región VL codificada por SEQ ID N° 19 (MOR 02616) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 21 y la región VL codificada por SEQ ID N° 23 (MOR 02618) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 27 (MOR 02619) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 29 y la región VL codificada por SEQ ID N° 31 (MOR 02622) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 33 y la región VL codificada por SEQ ID N° 35 (MOR 02715) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

[54

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 37 y la región VL codificada por SEQ ID N° 39 (MOR 02718) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 41 y la región VL codificada por SEQ ID N° 43 (MOR 02721) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 45 y la región VL codificada por SEQ ID N° 47 (MOR 02722) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 49 (MOR 03055) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 51 (MOR 03066) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 53 (MOR 03075) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada

160

por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 55 (MOR 03069) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 57 (MOR 03071) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 33 y la región VL codificada por SEQ ID N° 59 (MOR 03064) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 33 y la región VL codificada por SEQ ID N° 61 (MOR 03062) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 63 y la región VL codificada por SEQ ID N° 65 (MOR 03243) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 67 y la región VL codificada por SEQ ID N° 69 (MOR 03245) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 71 y la región VL codificada por SEQ ID N° 73

161

(MOR 03246) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID Nº 75 y la región VL codificada por SEQ ID Nº 77 (MOR 03251) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID Nº 79 y la región VL codificada por SEQ ID Nº 77 (MOR 03252) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID Nº 81 y la región VL codificada por SEQ ID Nº 77 (MOR 03253) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID Nº 83 y la región VL codificada por SEQ ID Nº 77 (MOR 03255) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID Nº 85 y la región VL codificada por SEQ ID Nº 77 (MOR 03257) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

Un polipéptido, que comprende la región VH codificada por SEQ ID Nº 87 y la región VL codificada por SEQ ID Nº 89 (MOR 03258) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2,

162

H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

La estructura de las cadenas VH y VR de los polipéptidos según la invención es la siguiente:

Cadena VH:

«La región marco 1 abarca los nucleótidos 1-78 (también 26 aminoácidos), el último codón (aminoácido) de FR1 es siempre: TCC (Cys).

«La región "CDR1" puede presentar dos largos diferentes, ya sea 30 nucleótidos (10 aminoácidos) (posible en familias VH1A, VH1B, 3, 4 y 5); o 36 nucleótidos (12 aminoácidos) (posible en familias VH2, VH4 y VH6).

«La región marco 2 presenta siempre 33 nucleótidos (es decir 11 aminoácidos), el primer codón (aminoácido) de FR2 es siempre: TGG (Trp), los últimos dos codones son siempre CTC.GAG (LeuGlu).

«La región "CDR2" puede presentar tres longitudes diferentes, ya sea 57 nucleótidos (19 aminoácidos) (posible en familias VH2 y VH4); 60 nucleótidos (20 aminoácidos) (posible en familias VH1A, VH1B, 3 y 5) o 63 nucleótidos (21 aminoácidos) (posible en la familia VH6).

«La región marco 3 presenta siempre 96 nucleótidos (es decir, 32 aminoácidos), el tercer codón (aminoácido) de FR3 siempre es: ACC (Thr), los últimos cinco codones son siempre TAT.TAT.TGC.GCG.CGT (Tyr Tyr Cys Ala Arg).

«La región "CDR3" puede presentar varias longitudes dife-

167

rentes, de 12-69 nucleótidos (4-23 aminoácidos) (en todas las familias VH2 y VH4); 60 nucleótidos (20 aminoácidos) (posible en familias VH1A, VH1B, 3 y 5) o 63 nucleótidos (21 aminoácidos) (posible en la familia VH6).

- La región marco 4 presenta siempre 33 nucleótidos (es decir, 11 aminoácidos) y es idéntico en todas las 7 familias: TGG.GGC.CAA.GGC.ACC.CTG.GTG.ACG.GTT. AGC.TCA

Cadena VL kappa:

- La región marco 1 llega de nucleótidos 1-69 (es decir, 23 aminoácidos), el último codón (aminoácido) de FR1 es siempre: TGC (Cys).
- La región "CDR1" puede presentar cuatro longitudes diferentes, ya sea 24 nucleótidos (8 aminoácidos) (posible en familias Vk1 y Vk3); 27 nucleótidos (9 aminoácidos) (posible en la familia Vk3); 39 nucleótidos (13 aminoácidos) (posible en la familia Vk2); o 42 nucleótidos (14 aminoácidos) (posible en la familia Vk4); primer codón (aminoácido) siempre AGA (Arg), anteúltimo codón (aminoácido) de la región CDR1 siempre:CTG (Leu).
- La región marco 2 presenta siempre 33 nucleótidos (es decir, 11 aminoácidos), los primeros dos codones (aminoácido) de FR2 son siempre: TGG.TAC (Trp Tyr), el anteúltimo codón es siempre CCG (Pro).
- La región "CDR2" presenta siempre 33 nucleóticos (es decir; 11 aminoácidos), en donde los primeros tres codones

(aminoácido) siempre son: CTA.TTA.ATT (Leu Leu Ile).

- La región marco 3 presenta siempre 96 nucleótidos (es decir, 32 aminoácidos), los primeros tres codones (aminoácido) de FR3 siempre son: GGG.GTC.CCG (Gly Val Pro), los últimos tres codones son siempre TAT.TAT.TGC (Tyr Tyr Cys).
- La región "CDR3" presenta siempre 24 nucleótidos (es decir, 8 aminoácidos), en donde el segundo codón (aminoácido) siempre es CAG (Gln).
- La región marco 4 presenta siempre 39 nucleótidos (es decir, 13 aminoácidos) y es idéntico en las cuatro familias: ACC.TTT.GGC.CAG.GGT.ACG.AAA.GTT.GAA.ATT.AAA.CGT.ACG.

Cadena VL lambda:

- La región marco 1 llega de nucleótidos 1-66 (es decir, 22 aminoácidos), el último codón (aminoácico) de FR1 siempre es: TGT (Cys).
- La región "CDR1" puede presentar tres longitudes diferentes, ya sea 33 nucleótidos (11 aminoácidos) (posible en la familia V13); 39 nucleótidos (13 aminoácidos) (posible en la familia V11); o 42 nucleótidos (14 aminoácidos) (posible en familias V11 y V12).
- La región marco 2 presenta siempre 33 nucleótidos (es decir, 11 aminoácidos), los primeros tres codones (aminoácido) de FR2 siempre son: TGG.TAC (Trp Tyr), el tercer

165

último codón siempre es GCG (Ala).

«La región "CDR2" presenta siempre 33 nucleótidos (es decir, 11 aminoácidos), en donde el tercer codón (aminoácido) siempre es ATT (Ile), y los últimos tres codones siempre son CGT.CCC.TCA (Arg Pro Ser).

«La región marco 3 presenta siempre 96 nucleótidos (es decir, 32 aminoácidos), en donde el primer codón (aminoácido) de FR3 siempre es: GGC (Gly) y los últimos cuatro codones siempre son GAT.TAT.TAT.TGC (Asp Tyr Tyr Cys).

«La región "CDR3" puede presentar tres longitudes diferentes, ya sea 24 nucleótidos (8 aminoácidos); 27 nucleótidos (9 aminoácidos); o 30 nucleótidos (10 aminoácidos).

«La región marco 4 presenta siempre 39 nucleótidos (es decir, 13 aminoácidos) y es idéntico en las 3 familias: GTG.TTT.GGC.GGC.GGC.ACG.AAG.TTA.ACC. GTT.CTT. GGC.CAG.

El polipéptido según la invención puede ser utilizado para fines terapéuticos o diagnósticos, por ejemplo, para una diagnosis *in vitro* o *in vivo*.

Para aplicaciones terapéuticas, el polipéptido según la invención puede estar presente en forma de un conjugado con un principio activo terapéutico, por ejemplo seleccionado de agentes radio- o quimioterapéuticos, por ejemplo principios activos citostáticos o citotóxicos biológicos o de bajo peso molecular. La conjugación del principio activo terapéutico con el polipéptido se puede llevar a cabo de acuerdo con mé-

764

todos conocidos, preferentemente a través de un acoplamiento covalente en grupos reactivos amino, carboxilo, hidroxilo y/o tiol de la proteína, eventualmente al usar ligadores homo- o heterobifuncionales, de acuerdo con métodos conocidos.

Más allá de ello, el polipéptido también puede estar presente en forma de una proteína de fusión que contiene, además del anticuerpo, por ejemplo en forma de una molécula de IgG o uno de sus fragmentos, una citoquina fusionada, por ejemplo, IL2, IL12 o TNFα-polipéptido. Además, la proteína de fusión también puede estar presente en forma de un anticuerpo biespecífico, en donde, además de la unión con el dominio ED-B, también se prefiere una unión con otro antígeno.Otras especificidades de anticuerpos biespecíficos son dominios de unión contra queladores para radionúclidos diagnóstica y/o terapéuticamente relevantes, por ejemplo, emisores α, ß o γ como aproximadamente ^{90}Y, colorantes de diagnóstico NIR (infrarrojos cercanos), colorantes terapéuticamente activos, moléculas superficiales sobre células efectoras inmunológicas (por ejemplo, células NK, células T citotóxicas o células NKT), integrinas relevantes para la angiogénesis, en especial dominios de unión que bloquean su función (por ejemplo, α_1, $ß_3$, $\alpha_1ß_3$, $\alpha_2ß_1$, $\alpha_2ß_2$), dominios de unión anti VEGF inactivantes y dominios de unión inactivantes contra el receptor de VEGF 1, 2 y 3.

169

Para aplicaciones de diagnóstico, el polipéptido puede estar presente en forma de un conjugado de un grupo de marcación diagnósticamente detectable, por ejemplo, un grupo de marcación para un diagnóstico *in vitro* o *in vivo*. Ejemplos de grupos de marcación son grupos de marcación radiactivos, grupos de marcación de RMN, colorantes, enzimáticos y de fluorescencia (por ejemplo, fluorescencia en el rango de infrarrojos cercanos).

Para aplicaciones terapéuticas, el polipéptido se formula preferentemente como composición farmacéutica que contiene como principio activo el polipéptido según la invención, opcionalmente otros principios activos, así como soportes, coadyuvantes y/o diluyentes farmacológicamente usuales. La composición farmacéutica contiene el principio activo en una dosis de eficacia terapéutica que puede ser determinada por un especialista de manera simple por medio de ensayos *in vitro*, por ejemplo en cultivos celulares apropiados, o en modelos animales. La administración de la composición se realiza preferentemente por inyección o infusión, pero también se puede pensar en otras formas de administración. Con preferencia, se realiza una administración intravenosa y/o subcutánea. La dosis del principio activo administrado depende del tipo y la gravedad de la enfermedad, así como el estado del paciente por tratar. Con preferencia, la composición terapéutica se administra varias veces duran-

168

te un período prolongado de, por ejemplo, al menos 2-4 semanas. En este contexto se hace referencia a procedimientos conocidos para la administración de anticuerpos o conjugados de anticuerpos, tal como se describe, por ejemplo, en Ferarra, N. et al., Nature Reviews Drug Discovery, Volumen 3, Mayo 2004, 391-400 y Salgaller, M.L., Current Opinion in Molecular Therapeutics 2003 5(6):657-667, o bien a protocolos de administración existentes para anticuerpos farmacéuticos, tales como Rituximab, CAMPATH, Remicade, etc.

Otro objeto de la invención es una composición diagnóstica que comprende, como reactivo de diagnóstico, un polipéptido según la invención. Además, la composición diagnóstica puede contener otros reactivos, soportes, coadyuvantes y/o diluyentes diagnósticamente usuales. La composición diagnóstica contiene el polipéptido en una cantidad suficiente para permitir una detección diagnóstica en el correspondiente formato, por ejemplo, en un formato de diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. En este contexto se hace remisión a procedimientos conocidos para la diagnosis *in vivo* e *in vitro*, utilizando anticuerpos marcados.

La composición farmacéutica y diagnóstica puede ser utilizada para la terapia y el diagnóstico de todas las enfermedades que están acompañadas de una expresión de ED-B, por ejemplo una expresión de ED-B estrómica y/o perivascular. Ejemplos de estas enfermedades son enfermedades hiper-

169

proliferativas, por ejemplo, enfermedades que están asociadas con angiogénesis, en especial cáncer, enfermedades de fondo de ojo, cicatrices hipertróficas, etc., enfermedades que están asociadas con una disfunción de los miofibroblastos, por ejemplo, endometriosis, placas arteroscleróticas, etc. o enfermedades inflamatorias, por ejemplo, psoriasis, morbus Crohn, artritis reumatoidea o esclerosis múltiple.

La composición farmacéutica o diagnóstica según la invención puede contener uno o varios polipéptidos activos, por ejemplo una combinación de polipéptidos que se unen con diferentes áreas de los dominios ED-B. Las composiciones son apropiadas para usar en la medicina humana y veterinaria.

Otro objeto de la invención es un ácido nucleico que codifica un polipéptido o polipéptido de fusión según la invención. Este ácido nucleico puede ser un ADN monocatenario o bicatenario o un ARN. El ácido nucleico está en unión operativa con una secuencia de control de expresión que permite una expresión en una célula huésped apropiada o un organismo huésped apropiado. El ácido nucleico puede estar en un vector que es apropiado para la introducción en una célula huésped o un organismo huésped. El vector puede ser, a modo de ejemplo, un vector procariotas, apropiado para la introducción de células procariotas, por ejemplo un plásmido o bacteriófago. Por otra parte, el vector también puede ser un vector eucariota, apropiado para la introducción en células

170

huésped u organismos huésped eucariotas, por ejemplo un plásmido, un cromosoma artificial o un vector viral. El especialista conoce vectores apropiados por ejemplo, de Sambrook et al. (1989), Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, y Ausubel et al. (1989), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons.

Otro objeto de la invención es una célula, por ejemplo una célula procariota o una célula eucariota, como aproximadamente una célula humana, que está transformada con un ácido nucleico según la invención o con un vector según la invención. Otro objeto de la invención es un organismo no humano, por ejemplo, un animal transgénico, que está transformado con un ácido nucleico según la invención o un vector según la invención. El término "transformación" en el marco de la presente invención contiene, en este caso, todas las posibilidades para introducir ácidos nucleicos extraños en una célula o un organismo, incluyendo la transfección o infección.

El polipéptido según la invención puede realizarse por cultivo de una célula según la invención o un organismo no humano según la invención en condiciones en las que tiene lugar una expresión del polipéptido, y luego se obtiene el polipéptido expresado, por ejemplo de la célula, el medio de cultivo, el organismo o producto de excreción del organismo.

171

Por otra parte, la invención debe explicarse por medio de las siguientes figuras y ejemplos:

En la **Figura 1** se muestra la realización esquemática de un ensayo de inhibición para identificar anticuerpos funcionalmente activos.

Se incubaron células endoteliales humanas que habían sigo obtenidas de microvasos de la piel (*human dermal microvessel endothelial cells*, HDMVEc) junto con fragmentos de anticuerpos Fac específicos de ED-B. La cantidad de células unidas se hace visible por medio de coloración con cristal violeta y se mide en el fotómetro. Una alta intensidad de color significa muchas células adheridas y ningún anticuerpo bloqueante de la unión. Una baja intensidad de color significa poca adhesión y un anticuerpo bloqueante de la unión.

En la **Figura 2** se muestra un esquema de control para identificar anticuerpos bloqueantes de la función de ED-B-fibronectina por medio de la visualización de fragmentos Fab.

En una primera etapa se realiza un procedimiento de análisis con ED-B recombinante. Los fragmentos de anticuerpos obtenidos de esta forma se someten a un ensayo de especificidad (ELISA), un ensayo de adhesión funcional, así como a un ensayo inmunohistoquímico. Luego se determina la afinidad de los anticuerpos que satisfacen estos ensayos. A continuación se llevan a cabo modificaciones en los dominios

172

CDR para mejorar la afinidad, en donde maduración por afinidad 1 implica una modificación del dominio L-CDR3 y maduración por afinidad 2 implica una modificación del dominio H-CDR2.

Después de que los anticuerpos obtenidos por maduración por afinidad pasaran por los ensayos antes mencionados, se ensaya posteriormente la eficacia *in vivo*.

En la **Figura 3** se muestran los resultados de un ensayo de especificidad en formato ELISA con los fragmentos Fab de anticuerpos generados por análisis con ED-B recombinante.

ED-B significa la unión con ED-B recombinante, 6-FN la unión con el dominio 6 de fibronectina recombinante, dominio 7-8-9 significa la unión con los dominios 7-8-9 de fibronectina recombinante (sin ED-B) y dominio 7-EDB-8-9 significa la unión con los dominios 7-8-9 de fibronectina recombinante con ED-B. La relación de ED-B con 6-FN o bien 7-8-9 da como resultado la especificidad del anticuerpo ensayado. AP-39 significa un dímero covalente del anticuerpo L19 anti-ED-B scFv biológicamente inactivo.

En la **Figura 4** se muestra el resultado de un ensayo de adhesión con los anticuerpos ensayados.

Se ensayó la inhibición de la adhesión de células HDMVEc en placas recubiertas con ED-B a través de los fragmentos Fab indicados con concentraciones de 25 µg/ml o 0,4 µg/ml de Fab. Los valores indicados son el resultado de una

173

triple determinación.

En la **Figura 5** se muestra el modelo de reacción inmunohistoquímico de fragmentos anti-ED-B-Fab bloqueantes de la función en el ejemplo de MOR 02616. En las figuras 5A y 5C se muestran los resultados con un control negativo (HuCAL-Fab negativo) y en las Figuras 5B y 5D se muestran los resultados con los anticuerpos MOR 02616 en xenotrasplantes IRM de células de neuroblastoma humano (Figuras 5A y 5B), así como en células de teratocarcinoma murino F9 (Figuras 5C y 5D).

Se secaron criocortes celulares (espesor: 10 µm) al aire y luego se fijaron durante 10 min en acetona helada. A continuación, los cortes se lavaron en PBS y se incubaron durante 60 min con 2 µg/ml de MOR 02616 o control negativo a temperatura ambiente. Como anticuerpos secundarios se usó antisuero de cabra policlonal marcado con peroxidasa antihumano $F(ab)_2$ (diluido 1:100 en PBS, Dianova) en combinación con diaminobencidina (Sigma Chemicals) como sustrato cromógeno.

En la **Figura 6** se muestran los resultados de un ensayo de especificidad en formato ELISA con fragmentos Fab de anticuerpos optimizados por maduración.

La realización del ensayo se describió como en la Figura 3.

En la **Figura 7** se muestra el modelo de reacción inmu-

774

nohistoquímico del fragmento Fab MOR 03255 de anticuerpo optimizado por maduración en cortes en crióstato de células de teratocarcinoma F9 (Figura 7A) y en xenotrasplantes de células de melanoma humano SKMEL-28 en el ratón desnudo (Figura 7B).

La realización del ensayo se describió como en la Figura 5.

En la **Figura 8** se muestra el resultado de un ensayo de adhesión con los fragmentos Fab de anticuerpos según la invención frente a los anticuerpos comparativos L19 y Ly6 0.3.

La realización del ensayo se describió de manera similar a la de la Figura 4. Las concentraciones de anticuerpos eran 1 µl/ml, 10 µl/ml o 20 µl/ml.

En la **Figura 9** se muestra la estabilidad de los fragmentos Fab de anticuerpos según la invención después de la incubación durante 4 h en plasma humano o PBS a 37°C.

La inmunorreactividad se determinó en el ensayo ELISA con concentraciones en el rango de 0,039 a 5 µg/ml. Como valor del 100 % se definió la señal con 0,62 µg/ml de plasma humano sin incubación.

En la **Figura 10 se** muestra la eficacia terapéutica de fragmentos anticuerpos Fab bloqueantes de la función de anti-ED-B en el ejemplo de MOR 03255.

En la **Figura 11** se muestra las secuencias de nucleóti-

175

dos que codifican las regiones VH y VL de los anticuerpos según la invención.

Ejemplo

1. Materiales y métodos

1.1 Proteínas y anticuerpos

Se preparó un dominio ED-B $(His)_6$ de fibronectina recombinante purificado, dominio de fibronectina (6FN), dominio de fibronectina 7-8-9 y un dominio 7-ED-B-8-9 según procedimientos estándar (por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning. A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Press).

Asimismo se prepararon anticuerpos de ratón contra el receptor ED-B purificado según procedimientos estándar, según los cuales se administraron a un ratón 50 µg de receptor purificado en adyuvante completo de Freund, 3 semanas más tarde se administraron 25 µg de receptor purificado en adyuvante incompleto de Freund y otras 3 semanas más tarde se administraron por vía intraperitoneal todas las aplicaciones en adyuvante incompleto. 14 días después de la tercera inmunización se extrajo sangre a través del seno retroorbital.

Se adquirió fibronectina plasmática de Sigma.

1.2 Selección de fagos específicos de ED-B

La selección se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo de selección de fagos HuCAL® Gold. La biblioteca HuCAL® Gold se subdividió en seis lotes específicos del marco. Los

176

fagos específicos de ED-B se acumularon en tres vueltas consecutivas en proteína recombinante inmovilizada en placas de 96 cavidades (Maxisorb, Nunc, Rochester, NY, Estados Unidos). Para el análisis A se recubrió la placa con 1 µg/cavidad de ED-B (His_6) (10 µg/ml en Ampuwa®) durante 2 h a 37°C. Para el análisis B se recubrió la placa con ED-B en la misma concentración en PBS (pH 7,2 con 1 mM de $MgCl_2$/1 mM de $CaCl_2$) durante la noche a 4°C. Las placas se bloquearon con 5 % de leche descremada en polvo en PBS, 0, 05 % de Tween 20 (Sigma, St. Louis, MO, Estados Unidos) (amortiguador de bloqueo) y se incubaron con 1 x 10^{13} fagos HuCAL® Gold, que se habían preincubado con un volumen de amortiguador de bloqueo. Para el análisis B se preincubaron los fagos adicionalmente con 0,5 µg/ml del dominio de fibronectina 6, para reducir la selección de moléculas de unión que son específicamente para la estructura conservada de una repetición de dominio tipo 3 de fibronectina. Después de una incubación con los fagos durante 2 h a temperatura ambiente, las cavidades se lavaron 5x con PBS, 0,05 % de Tween 20 y 5x con PBS. Los fagos residuales se eluyeron con 20 mM de ditiotreitol (DTT) en 10 mM de Tris/HCl (pH 8,0) durante 10 min a temperatura ambiente. Luego se realizó una incubación con E. coli TG-1 (Stratagene, DO_{600} = 0,5) para la infección, más tarde se incubaron las cavidades con E. coli TG-1 como etapa de elución adicional.

127

1.3 Obtención de fagémidos, amplificación de fagos y purificación

Los fagos HuCAL® Gold se amplificaron 2x en medio TY con 34 µg/ml de cloranfenicol y 1 % de glucosa (2x TY-CG). Después de la infección con un fago auxiliar (VCSM13) a 37°C y una DO_{600} de aproximadamente 0,5, centrifugación y resuspensión en 2x TY-CG/50 µg/ml de canamicina, se indujeron las células con 0,25 mM de IPTG y se cultivaron durante la noche a 22°C. Los fagos se precipitaron con polietilenglicol del sobrenadante (Ausubel et al. (1998), Current Protocols of Microbiology), se resuspendieron en PBS y se usaron para las siguientes rondas de selección.

1.4 Subclonación de fragmentos Fab seleccionados y expresión de fragmentos Fab solubles

Las inserciones codificantes de Fab de los fagos HuCAL® Gold seleccionados se subclonaron en el vector de expresión pMORPHx9-FS. La preparación de ADN de plásmido de los clones HuCAL® Gold seleccionados se separó con las enzimas de restricción XbaI/EcoRI, extrayéndose la inserción codificante de Fab (ompA-VL y phoA-Fd). Las moléculas Fab expresadas en este vector contienen dos marcaciones C-terminales (FLAG™ y Strep-tagII) para detección y para purificación.

1.5 Expresión y purificación de anticuerpos HuCAL® Gold en E. coli

La expresión de los fragmentos Fab codificados en

778

pMORPHx9-FS en células de E. coli TG-1 F se realizó en cultivos en frascos para agitación con 0,75 l de medio 2xTY y 34 µg/ml de cloranfenicol. Después de la inducción con 0,75 mM de IPTG, las células se cultivaron durante 16 h a 30°C. Alternativamente, se indujeron clones Fab, que habían sido obtenidos del segundo lote 2 de maduración, con 0,1 mM de IPTG y luego se cultivaron a 22°C. Se prepararon extractos periplasmáticos de pellets celulares por shock osmótico, y los fragmentos Fab se aislaron por cromatografía con Strep-Tactin® (IBA, Göttingen, Alemania). Los pesos moleculares aparentes se determinaron por cromatografía de exclusión de tamaños (SEC) con estándares de calibración. Las concentraciones se calcularon por espectrofotometría UV.

1.6 Identificación de fragmentos Fab que se unen con ED-B por medio de ELISA

Se recubrieron placas Maxisorb ELISA de 96 cavidades con 100 µl de solución de ED-B (10 µg/ml en amortiguador de recubrimiento (PBS pH 7,4, 1 mM de $CaCl_2$, 1 mM de $MgCl_2$) durante la noche a 4°C. Se añadieron lisados en bruto o moléculas de Fab purificadas, se eliminaron moléculas de Fab que no se unían lavando cinco veces con amortiguador de lavado (PBS pH 7,4, 0,05 % de Tween 20). Los fragmentos Fab se detectaron por incubación con conjugados de anticuerpos Fab anti-humanos-peroxidasa (Dianova), seguido del desarrollo con un sustrato de peroxidasa soluble (Roche) y medición a

179

370 nm. Los clones que expresan moléculas de Fab específicas de ED-B se identificaron por medio de una señal positiva en ELISA en ED-B inmovilizado frente a ninguna señal o una señal débil en 6FN.

1.7 Determinación de la estabilidad en plasma en condiciones de temperatura fisiológicas por medio de ELISA

El recubrimiento con ED-B (2,5 µg/ml) se realizó esencialmente como se describió con anterioridad. Los fragmentos Fab se incubaron durante 4 h a 37°C y una concentración de 50 µg/ml en plasma humano (Cruz Roja Alemana; lote 9985550). Después de incubar, las moléculas de Fab para el ensayo ELISA se diluyeron a las concentraciones de 5,0, 2,5, 1,25, 0,62, 0,31, 0,156, 0,078 y 0,039 µg/ml en PBS con 1 % de albúmina de suero vacuno, a fin de determinar el rango lineal de la intensidad de la señal. Se determinaron las moléculas de Fab funcionales con el anticuerpo anti-Flag M2 (Sigma F3165) y un conjugado secundario de anticuerpo anti-ratón-fosfatasa alcalina, seguido del desarrollo con Attophos (Roche) y por medición a 535 nm.

1.8 Cultivo celular de HDMVEc y ensayo de adhesión celular

Se cultivaron células endoteliales microvasculares dérmicas humanas (HDMVEc), aisladas de prepiel juvenil, en medio EGM-MV (Clonetics Inc.), con la adición de 10 % de suero fetal de ternero, 2 mM de glutamina, 20 µg/ml de heparina y

180

3 ng/ml de bFGF en recipientes, recubiertos con 0,1 % de gelatina (Sigma). Para los ensayos de adhesión se utilizaron células que no habían sido cultivadas durante más tiempo que el pasaje 8. Se inmovilizó ED-B (10 µg/ml) o fibronectina plasmática (2,5 µg/ml) en PBS pH 7,4, 0,9 mM de $CaCl_2$, 0,5 mM de $MgCl_2$ en placas ELISA de 96 cavidades durante la noche a 4°C y se bloquearon con 1 % de RSA en PBS pH 7,4, 0,9 mM de $CaCl_2$, 0,5 mM de $MgCl_2$ durante 1 h a 37°C. Las células se marcaron con 0,15 µg/ml de calceína durante 30 min a 37°C y se lavaron una vez en medio de adhesión (MCDB 131, 2 mM de glutamina, 0,1 % de RSA, 20 µg/ml de heparina). Se incubaron 1×10^5 células con la concentración de anticuerpos indicada en cada caso, diluidas en medio de adhesión (volumen final 100 µl) durante 20 min a 37°C. La suspensión celular se vertió en las placas recubiertas con ED-B durante 2 h a 37°C. Después de lavar dos veces las células en PBS pH 7,4, 0,9 mM de $CaCl_2$, 0,5 mM de $MgCl_2$, se detectaron células adherentes en un fluorímetro de placa (excitación 485 nm; emisión a 530nm).

Para el control se determinó (A) la unión celular con placas recubiertas con ligando sin adición de anticuerpos específicos y (B) la adhesión celular en cavidades sin recubrimiento de ligandos, definiéndose el valor obtenido en el último control mencionado como mínimo de la adhesión celular en el ensayo.

181

1.9 Maduración por afinidad de moléculas de Fab seleccionadas por intercambio gradual de casetes de CDR

Para elevar la afinidad y actividad biológica de fragmentos de anticuerpos seleccionados se optimizaron regiones de CDR por mutagénesis con casete, utilizando la mutagénesis dirigida a trinucleótido.

Para ello se clonaron fragmentos Fab del vector de expresión pMORPHx9 en el vector de fagémido pMORPH-23, utilizando los sitios de restricción EcoRI/XbaI. Para optimizar la afinidad de los fragmentos Fab seleccionados, se realizaron dos etapas consecutivas de maduración para cada lote de maduración. En la primera etapa se generó una biblioteca de fagos de fragmentos de anticuerpos, en la que la región L-CDR3 de los clones de partida se varió por medio de un repertorio de 7×10^8 (pool 1) y $3,8 \times 10^8$ (pool 2) secuencias de CDR de cadenas livianas individuales. Luego se expusieron derivados mejorados en la afinidad provenientes de la primera etapa de maduración a una segunda ronda de maduración, reemplazando la región H-CDR-2 por una biblioteca de elementos diversificados.De esta manera se generaron dos bibliotecas de fagos con 1×10^8 clones individuales para cada caso.

Las bibliotecas de maduración por afinidad se generaron por transformación en E. coli TOP10F. Los fagos se prepararon tal como se describió con anterioridad. La selección en fragmentos Fab con mejor afinidad se llevó a cabo en condi-

482

ciones rigurosas para tres rondas en la primera maduración y para dos rondas en la segunda etapa.

1.10 Determinación de la afinidad por resonancia plasmónica de superficie (BIAcore®)

Para determinar los valores K_D se utilizaron fracciones monoméricas de fragmentos Fab (al menos 80 % en contenido de monómeros, determinado por SEC analítica; Superdex75, Amersham Pharmacia). Se recubrieron F1-Chips (Biacore, Suecia) con aproximadamente 200 RU ED-B (30 µg/ml, 10 mM de amortiguador de acetato, pH 4,0) y células de flujo de referencia con una cantidad correspondiente de albúmina de suero humano (20 µg/ml, 10 mM de amortiguador de acetato, pH 4,5), utilizando la química estándar de acoplamiento de EDC-NHS-amina. La densidad de antígeno se redujo para la caracterización de Fab de la segunda maduración a aproximadamente 100 RU. La regeneración se produjo con 10 mM de HCl. Todas las mediciones cinéticas se realizaron en amortiguador de PBS (136 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 10 mM de Na_2HPO_4, 1,76 mM de KH_2PO_4, pH 7,4) a una velocidad de flujo de 20 µl/min, utilizando un rango de concentración de Fab de 1,5-500 nM. El tiempo de inyección fue, en cada caso, de 1 min. Todos los sensogramas se evaluaron por medio del software de evaluación BIA 3.1.

Abreviaturas: EDC: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, NHS: N-hidroxisuccinimida, RU: unidades de resonancia

2. Resultados

183

2.1 Preparación de anticuerpos contra ED-B humano

Se realizaron dos diferentes enfoques de análisis. El recubrimiento con ED-B para el primer enfoque (análisis A) se llevó a cabo de acuerdo con las condiciones conocidas del ensayo biológico, a fin de presentar ED-B en una conformación que permite la adhesión de células HDMVEc al antígeno inmovilizado. En el segundo análisis (B) se bloquearon los fagos adicionalmente con un exceso de 6FN, a fin de evitar una selección de moléculas de unión que reaccionan entrelazadamente con el dominio de fibronectina 6.

En total se hallaron 23 diferentes moléculas de HuCAL-Fab de 1315 aciertos primarios, que satisfacen los criterios de unión con ED-B y no con 6FN. Además, se ensayaron los anticuerpos en lo que respecta a su capacidad para unirse con una fibronectina expresada de forma recombinante, que comprende los dominios 7, 8 y 9 con el dominio ED-B insertado o sin él en su disposición natural (ver Figura 3). Todos los anticuerpos ensayados mostraron un reconocimiento específico para la construcción 7-ED-B-8-9, pero no reaccionaron con la correspondiente construcción sin el dominio ED-B.

2.2 Caracterización funcional de las moléculas de unión específicas de ED-B

Los anticuerpos identificados en ELISA como específicos se purificaron y se ensayaron en cuanto a su capacidad para bloquear la adhesión de células HDMVEc en placas recubiertas

184

con ED-B. Se ensayó la adhesión de células HDMVEc en presencia de fragmentos Fab específicos de ED-B en dos concentraciones en comparación con una molécula de Fab de control de HuCAL inespecífica y sueros de control de ratón positivos.

Doce de las 23 moléculas de Fab descritas en el punto 2.1 mostraron una inhibición de la adhesión celular en ED-B inmovilizado. En la Figura 4 se muestra una selección representativa de las seis moléculas de Fab más activas. Con una concentración de 25 µg/ml se inhibió la adhesión celular en un 50 % hasta casi un 100 %. Con una concentración de 0,4 µg/ml, sólo unas pocas moléculas de Fab, por ejemplo MOR02610, MOR02616, MOR02715 y MOR02718, mostraron una inhibición reproducible de la adhesión celular.

Los fragmentos de anticuerpos Fab que bloquean la función se caracterizaron inmunohistoquímicamente en lo que respecta a su localización en células de teratocarcinoma de ratón F9 y criocortes de xenotrasplante de neutoblastoma IRM30. Todos los anticuerpos ensayados mostraron una localización vascular en ambos cortes de tejido, pero no una coloración de los vasos en el tejido normal (por ejemplo, hígado y piel normales y escleróticos). En las Figuras 5B y 5D se muestra una coloración abluminal perivascular de vasos, endotelio proliferante y estroma tumoral por MOR02616. Se puede reconocer una acumulación de ED-B alrededor de estructuras neovasculares de tumores que crecen exponencialmente,

185

pero no en vasos normales. Con un anticuerpo negativo de control contra lisozima con la misma concentración no se pudo visualizar ninguna coloración (Figuras 5A y 5C).

Las propiedades de doce moléculas de unión seleccionadas se determinaron por medio de análisis BIAcore (ver la Tabla 1). Las afinidades (K_{on}) oscilaban en el rango de 15 a 500 nM. La afinidad del derivado bivalente de L19 AP39 (un anticuerpo comparativo biológicamente inactivo contra ED-B) se determinó con 2,4 nM. La Tabla 1 también muestra las secuencias de CDR (sólo L-CDR3 y H-CDR3) y las combinaciones de marco. Se llevaron a cabo por lo menos dos mediciones independientes con moléculas de Fab provenientes de diferentes tandas para la expresión y purificación de proteínas. La velocidad de unión (K_{on}) y la velocidad de disociación (K_{off}) de las moléculas de Fab se indica en columnas separadas.

Tabla 1

186

Clones	VH	H-CDR3	VL	L-CDR3	kon [1/Ms]	koff [1/s]	KD [nM]
AP 39	VH3	PFPY--FDY	K3	QQTGRI--PP	6,6E+05	1,5E-03	**2,4 ±0,6**
MOR02610	VH1B	SPVYYKYDY	L1	QSYDKTSSTY	1,3E+06	9,1E-02	75 ± 19
MOR02611	VH1B	GLYYR-FAS	L2	AAATG---GU	1,5E+05	5,1E-02	332 ± 23
MOR02613	VH3	YVNG--FDI	L2	QTYAKKDYSL	7,8E+05	1,3E-01	164 ± 14
MOR02614	VH3	A-----YDV	L1	AMFSP---EG	2,8E+05	4,2E-02	160 ± 8
MOR02616	VH3	VIVL--FDY	K3	LQKYSI--PF	5,4E+05	2,8E-02	59 ± 25
MOR02618	VH3	NYWV--FAY	L3	QSYDNFNDSV	4,3E+05	2,0E-01	477 ± 177
MOR02619	VH1	F-----FDV	L1	QSUDGAS-TG	7,8E+05	1,2E-02	15,4 ± 0,6
MOR02622	VH3	GLVT--FDN	L2	SSUTHSFTDY	2,4E+05	5,1E-03	21,3 ± 1,7
MOR02715	VH3	NKVG--FDV	L2	QAUDNQGMKY	8,8E+05	4,7E-02	53,7 ± 1,7
MOR02718	VH3	GNF---FAH	K3	FQYSSV--PL	4,5E+05	3,9E-02	85 ± 12,5
MOR02721	VH5	YH----GAF	L1	QAYTTG--SI	4,3E+05	2,4E-02	56 ± 11,6
MOR02722	VH3	F-----IAS	K2	QQYSNT--PF	1,5E+05	1,4E-02	94 ± 2,3

2.3 Maduraciones por afinidad de anticuerpos de ED-B que bloquean la función por optimización de las regiones L-CDR3 y H-CDR2

Las maduraciones por afinidad de las moléculas de Fab se realizaron en dos etapas. Primero se diversificó la secuencia L-CDR3 y luego se intercambió la secuencia H-CDR2 de las moléculas de Fab mejoradas obtenidas en la primera etapa.

Se generaron dos bibliotecas de maduración por afinidad para cada etapa. La optimización se realizó en dos lotes separados. La biblioteca L-CDR3 1 con un grado de diversidad

187

de 7 x 10^8 elementos contenía las cuatro moléculas de Fab iniciales MOR02610, MOR02616, MOR02619 y MOR02622. La biblioteca L-CDR3 2 con un grado de diversidad de 3,8 x 10^8 elementos sólo contenía derivados de MOR02715 y MOR02718. Las moléculas de Fab se reunieron en este caso en grupos según su afinidad y actividad biológica en el ensayo de adhesión.

Ambas bibliotecas se mantuvieron separadas durante el procedimiento de selección, En este caso se llevaron a cabo dos estrategias de análisis. El análisis I se efectuó con ED-B inmovilizado en placas Maxisorb durante tres rondas, tal como se indicó con anterioridad. En el análisis II se realizó una selección en ED-B biotinilado en solución. Aquí se recogió el complejo de fago-antígeno por partículas recubiertas por estreptavidina en la primera ronda y en placas de neutravidina en las dos siguientes rondas. En el marco del procedimiento de selección, se usaron condiciones rigurosas.

El monitoreo de moléculas de Fab optimizadas se realizó por determinación de los valores K_{off} en el sistema BIAcore. En total se caracterizaron 11 derivados de la biblioteca 1. Los 5 derivados con la máxima afinidad están dados en la Tabla 2. En el caso de todos los clones mejorados se trataba de derivados de MOR02619 con un aumento de una a siete veces la afinidad. En el caso del clon MOR03075 se halló una afi-

188

nidad de 2,4 nM.

De la biblioteca 2 se analizaron a fondo 2 derivados de MOR02715. Para el clon MOR03062 se halló un aumento de 15 veces la afinidad, de modo que se obtuvo una afinidad monomérica de 2,4 nM. Las modificaciones en la secuencia de aminoácido de la región L-CDR3 se indica en las Tablas 2a y 2b.

Tabla 2a

Análisis lote 1	MOR0	Clon madre	LCDR3	kon [1/Ms]	koff [1/s]	KD [nm]	Mejora de x veces frente al clon madre		
							kon	koff	KD
	AP biotina	39-	QQTGRI - PP	6,6E + 05	1,49E - 03	2,4 ± 0,6			
	2619		QSWDGAS-TG	7,8E + 05	1,2E - 02	15,4 ± 0,6			
sólido	3045	2619	QAWTRAHRYP	4,6E + 06	9,1E - 03	3,0 ± 0,5	2,2	2,6	5,4
disuelto	3066	2619	QSYD-TQVTR	1,1E + 06	4,7E - 03	4,2 ± 0,6	1,4	2,6	3,8
disuelto	3075	2619	QSWDP-RSPT	8,1E + 05	2,6E - 03	2,4 ± 0,3	1,4	5,0	6,8
disuelto	3069	2619	WTGM - - SYHF	1,2E + 06	9,1E - 03	3,3 ± 0,2	1,5	5,2	4,8
disuelto	3077	2619	LAYIQS KGH	1,9E + 06	5,7E - 03	3,1 ± 0,8	2,3	2,3	5,1

Tabla 2b

Análisis lote 2	MOR0	Clon madre	LCDR3	kon [1/Ms]	koff [1/s]	KD [nm]	Mejora de x veces frente al clon madre		
							kon	koff	KD

184

	AP	39-	QUTGRI - - PF	6,75E + 05	1,48E - 03	2,4 ± 0,6			
	biotina								
	2715		QAWDNQGMKY	9,9E + 05	1,7E - 02	53,7 ± 1,7			
sólido	3064	2715	QSWDLLAPSV	1,5E + 06	1,4E - 02	10 ± 3,5	1,7	3,5	5,3
sólido	3265	2715	QSWDLSVHQV	3,5E + 06	1,1E - 02	3,4 ± 0,8	4,0	4,2	15,8

La especificidad para ED-B (determinada por ELISA, inmunohistoquímica y ensayo de adhesión celular) de todos los derivados de la primera ronda de maduración estaban inalterados.

Las moléculas de Fab indicadas en las Tablas 2a y 2b se seleccionaron en dos lotes para una ulterior maduración de H-CDR2. En el lote 1 se sometieron cinco moléculas de Fab con una actividad similar pero diferentes regiones L-CDR3 a una diversificación en H-CDR2 (tamaño de la biblioteca de 7×10^7 elementos). Para el lote 2 (tamaño de la biblioteca de $8,5 \times 10^7$ elementos) se seleccionaron dos moléculas de Fab. Las bibliotecas se seleccionaron por separado, tal como se describió más arriba. Las moléculas de unión con mayor afinidad se acumularon por dos rondas de análisis en solución en condiciones rigurosas.

Del lote 1 se seleccionaron tres moléculas de Fab. Para los derivados MOR03243 y MOR03245 se hallaron afinidades de aproximadamente 0,7 nM. Para el derivado MOR03246 se halló una afinidad de 0,6 nM.

Las secuencias H-CDR2 de los correspondientes clones y

190

los datos de afinidad se muestran en la Tabla 3a.

Tabla 3a

MOR0	Clon madre	Secuencia HCDR2	kon [1/Ms]	koff [1/ s]	KD [nM]
MOR03243	3055	EIHRGGYTQYNPSLKS	2,9E+06	1,8E-03	0,7 ± 0,2
MOR03245	3069	VIHKWGFTNYNPSLKS	3,5E+06	1,6E-03	0,7 ± 0,3
MOR03246	3075	YIHKYGWTKYNPSLKS	4,8E+06	3,0E-03	0,6 ± 0,1

También se pudieron seleccionar del lote 2 derivados con propiedades mejoradas. En comparación con los clones madre, las afinidades de los derivados estaban mejoradas en un factor de 26 a 250 veces. Las afinidades de los clones MOR03255 y MOR03258 se determinaron con 30 pM o 40 pM.

En la Tabla 3b se muestran secuencias de aminoácidos de H-CDR2 de los clones seleccionados del lote 2, así como los correspondientes datos de afinidad.

Tabla 3b

MOR0	Clon madre	Secuencia HCDR2	kon [1/Ms]	koff [1/ s]	KD [nM]	STDEV
MOR03251	3062	VISNMSYTIYYADSVKG	3,3E+06	2,0E-04	0,07	0,04
MOR03252	3062	VISNYSWHIYYADSVKG	3,1E+06	6,1E-05	0,03	0,03
MOR03253	3062 Mut	VISNNGFEIYYADSVKG	1,6E+06	2,0E-04	0,13	0,05
MOR03255	3062	VISNRSSYIYYADSVKG	4,9E+06	8,6E-05	0,03	0,03
MOR03257	3062	VISNRGMYIYYADSVKG	5,3E+06	3,0E-04	0,08	0,06
MOR03258	3064	VISNQSNYIYYADSVKG	2,7E+06	8,8E-05	0,04	0,02

2.4 Caracterización de anticuerpos ED-B bloqueantes de la función de gran afinidad

194

REIVINDICACIONES

1. Polipéptido, caracterizado porque

(i) se une específicamente con el dominio ED-B de fibronectina y

(ii) inhibe la interacción entre el dominio ED-B y su receptor.

2. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

3. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque presenta una afinidad por el dominio ED-B correspondiente a un valor $K_D \leq 100$ nM.

4. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque presenta una afinidad por el dominio ED-B correspondiente a un valor $K_D \leq 10$ nM.

5. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque presenta una afinidad por el dominio ED-B correspondiente a un valor $K_D \leq 1$ nM.

6. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque presenta una especificidad por el dominio ED-B de fibronectina mayor en al menos el factor 5 que por el dominio 6 de fibronectina y/o los dominios 7-8-9 de fibronectina.

7. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque presenta *in vitro* una in-

145

hibición de la adhesión de ED-B a células HDMVEc, células tumorales y/o células estrómicas.

8. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque muestra *in vivo* una inhibición del crecimiento de un tumor generado por implante de células de teratocarcinoma F9 en animales de ensayo.

9. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque está seleccionado de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, que comprende:

(a) una región VH

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 1 (MOR 02610), SEQ ID N° 5 (MOR 02611), SEQ ID N° 9 (MOR 02613), SEQ ID N° 13 (MOR 02614), SEQ ID N° 17 (MOR 02616), SEQ ID N° 21 (MOR 02618), SEQ ID N° 25 (MOR 02619), SEQ ID N° 29 (MOR 02622), SEQ ID N° 33 (MOR 02715), SEQ ID N° 37 (MOR 02718), SEQI ID NO. 41 (MOR 02721), SEQ ID N° 45 (MOR 02722) o al menos una región H-CDR1, H-CDR-2 y/o H-CDR3 a partir de una de las regiones VH mencionadas, o

(ii) derivada de una región VH según (i) por modificación de al menos una región H-CDR y/o

(b) una región VL

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 3 (MOR 02610), SEQ ID N° 7 (MOR 02611),

146

SEQ ID N° 11 (MOR 02613), SEQ ID N° 15 (MOR 02614), SEQ ID N° 19 (MOR 02616), SEQ ID N° 23 (MOR 02618), SEQ ID N° 27 (MOR 02619), SEQ ID N° 31 (MOR 02622), SEQ ID N° 35 (MOR 02715), SEQ ID N° 39 (MOR 02718), SEQI ID NO. 43 (MOR 02721), SEQ ID N° 47 (MOR 02722) o al menos una región L-CDR1, L-CDR2 y/o L-CDR3 de una de las regiones VL mencionadas, o

(ii) derivada de una región VL según (i) por modificación de al menos una región L-CDR.

10. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque presenta una región VL que está derivada de una región VL según (b) (i) por modificación de la región L-CDR3.

11. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque presenta una región VL que está derivada de una región VL codificada por la secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 27 (MOR 02619) o SEQ ID N° 35 (MOR 02715).

12. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende

(a) una región VH

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 25 (MOR 02619) o SEQ ID N° 33 (MOR 02715) o al menos una región H-CDR1, H-CDR-2 y/o H-CDR3 de una de las regiones VH mencionadas o

197

(ii) derivada de una región VH según (i) por modificación de al menos una región H-CDR y/o

(b) una región VL

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 49 (MOR 03055), SEQ ID N° 51 (MOR 03066), SEQ ID N° 53 (MOR 03075), SEQ ID N° 55 (MOR 03069), SEQ ID N° 57 (MOR 03071), SEQ ID N° 59 (MOR 03064), SEQ ID N° 61 (MOR 03062), o al menos la región L-CDR3 de una de las regiones VL mencionadas, o

(ii) derivada de una región VL según (i) por modificación de al menos una región L-CDR.

13. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque presenta una región VH que está derivada de una región VH según (a) (i) por modificación de la región H-CDR2.

14. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque presenta una región VH que está derivada de la región VH codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 25 (MOR 02619) o SEQ ID N° 33 (MOR 02715).

15. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende

(a) una región VH

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 63 (MOR 03243), SEQ ID N° 67 (MOR

146

03245), SEQ ID N° 71 (MOR 03246), SEQ ID N° 75 (MOR 03251), SEQ ID N° 79 (MOR 03252), SEQ ID N° 81 (MOR 03253), SEQ ID N° 83 (MOR 03255), SEQ ID N° 85 (MOR 03257), SEQ ID N° 87 (MOR 03258) o al menos su región H-CDR2 o

(ii) derivada de una región VH según (i) por modificación de al menos una región H-CDR y/o

(b) una región VL

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 65 (MOR 03243), SEQ ID N° 69 (MOR 03245), SEQ ID N° 73 (MOR 03246), SEQ ID N° 77 (MOR 03251), SEQ ID N° 89 (MOR 03258) o al menos la región L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 de una de las regiones VL mencionadas o

(ii) derivada de una región VL según (i) por modificación de al menos una región L-CDR.

16. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 1 y la región VL codificada por SEQ ID N° 3 (MOR 02610) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

17. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 5 y la región VL codificada por SEQ ID N° 7 (MOR 02611) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-

CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

18. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende una región VH codificada por SEQ ID N° 9 y la región VL codificada por SEQ ID N° 11 (MOR 02613) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

19. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 13 y la región VL codificada por SEQ ID N° 15 (MOR 02614) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

20. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 17 y la región VL codificada por SEQ ID N° 19 (MOR 02616) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

21. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 21 y la región VL codificada por SEQ ID N° 23 (MOR 02618) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

22. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 27 (MOR 02619) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-

CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

23. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 29 y la región VL codificada por SEQ ID N° 31 (MOR 02622) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

24. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 33 y la región VL codificada por SEQ ID N° 35 (MOR 02715) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

25. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 37 y la región VL codificada por SEQ ID N° 39 (MOR 02718) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

26. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 41 y la región VL codificada por SEQ ID N° 43 (MOR 02721) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

27. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 45 y la región VL codificada por SEQ ID N° 47 (MOR 02722) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-

CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

28. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 49 (MOR 03055) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

29. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 51 (MOR 03066) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

30. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 53 (MOR 03075) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

31. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 55 (MOR 03069) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

32. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 57 (MOR 03071) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-

202

CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

33. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 33 y la región VL codificada por SEQ ID N° 59 (MOR 03064) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

34. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 33 y la región VL codificada por SEQ ID N° 61 (MOR 03062) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

35. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 63 y la región VR codificada por SEQ ID N° 65 (MOR 03243) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

36. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 67 y la región VR codificada por SEQ ID N° 69 (MOR 03245) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

37. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 71 y la región VL codificada por SEQ ID N° 73 (MOR 03246) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-

CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

38. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 75 y la región VL codificada por SEQ ID N° 77 (MOR 03251) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

39. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 79 y la región VL codificada por SEQ ID N° 77 (MOR 03252) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

40. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 81 y la región VL codificada por SEQ ID N° 77 (MOR 03253) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

41. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 83 y la región VL codificada por SEQ ID N° 77 (MOR 03255) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

42. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 85 y la región VL codificada por SEQ ID N° 77 (MOR 03257) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-

204

CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

43. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, que comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 87 y la región VL codificada por SEQ ID N° 89 (MOR 03258) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.

44. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 43 en forma de un conjugado con un principio activo terapéutico.

45. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 44, caracterizado porque el principio activo terapéutico está seleccionado de agentes radio- y quimioterapéuticos.

46. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 43 en forma de una proteína de fusión.

47. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 46 como proteína de fusión con una citoquina o como anticuerpo biespecífico.

48. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 43 en forma de un conjugado con un grupo de marcación detectable por diagnóstico.

49. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 46, caracterizado porque el grupo de marcación detectable por diagnóstico está seleccionado de grupos de radiomarcación, RMN, colorantes, enzimáticos y fluorescentes.

50. Composición farmacéutica que comprende como princi-

708

pio activo un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 47, así como vehículos, coadyuvantes y/o diluyentes farmacológicamente usuales.

51. Composición de acuerdo con la reivindicación 50 para la prevención o el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

52. Composición de acuerdo con la reivindicación 50 ó 61 para la prevención o el tratamiento de cáncer.

53. Composición diagnóstica que comprende como reactivo diagnóstico un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 43, 48 ó 49.

54. Composición de acuerdo con la reivindicación 53 para el diagnóstico de enfermedades hiperproliferativas o una predisposición a ellas.

55. Composición de acuerdo con la reivindicación 53 ó 54 para el diagnóstico del cáncer o una predisposición a él.

56. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 50 a 55 para aplicar en la medicina humana.

57. Ácido nucleico que codifica un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 43 ó 46 a 47.

58. Ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 57 en unión operativa con una secuencia de control de expresión.

59. Vector, **caracterizado porque** contiene un ácido nucleico de acuerdo con una de las reivindicaciones 57 a 58.

206

60. Célula, **caracterizada porque** se transforma con un ácido nucleico de acuerdo con una de las reivindicaciones 57 a 58 o un vector de acuerdo con la reivindicación 59.

61. Organismo no humano, **caracterizado porque** se transforma con un ácido nucleico de acuerdo con una de las reivindicaciones 57 a 58 o un vector de acuerdo con la reivindicación 59.

62. Procedimiento para la preparación de un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 43, **caracterizado porque** se cultiva una célula de acuerdo con la reivindicación 60 o un organismo no humano de acuerdo con la reivindicación 61 en condiciones en las que se produce la expresión del polipéptido y se obtiene el polipéptido expresado.

63. Uso de un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 47 para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con ED-B.

64. Uso de acuerdo con la reivindicación 62 para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer.

65. Uso de un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 43, 48 ó 49 para preparar un reactivo de detección para el diagnóstico de enfermedades asociadas con ED-B o una predisposición a ellas.

207

66. Uso de acuerdo con la reivindicación 65 para preparar un reactivo de detección para el diagnóstico del cáncer o una predisposición a él.

708

FIGURA 1

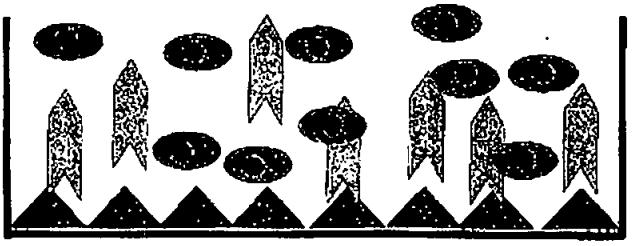
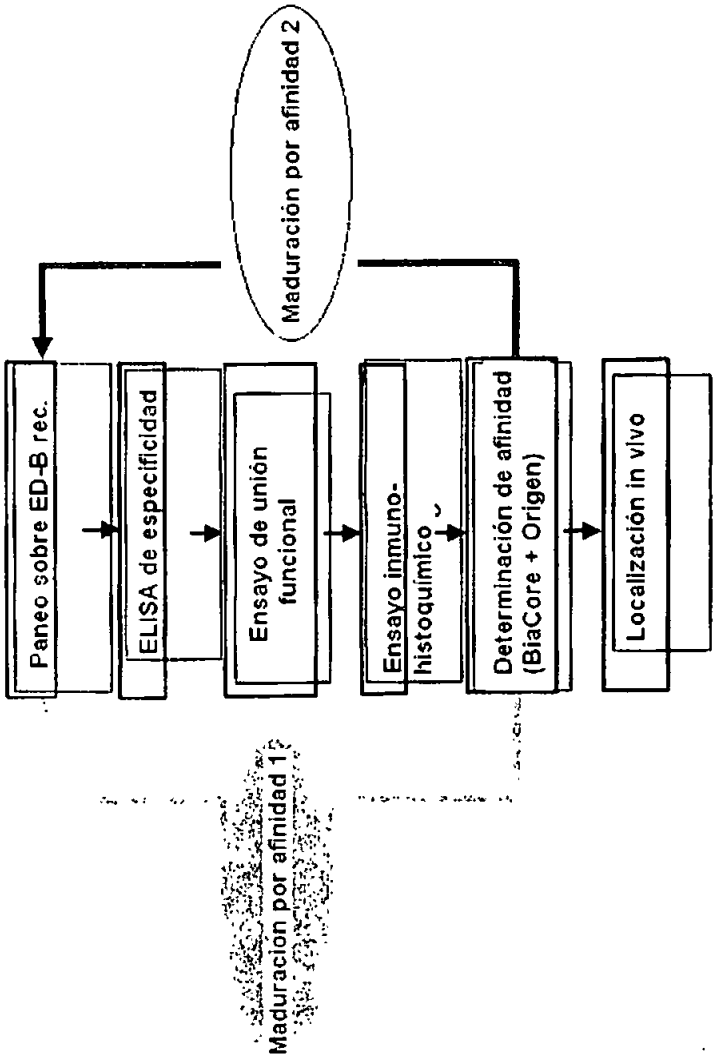


FIGURA 2


Maduración por afinidad 2
Panco sobre ED-B rec.
ELISA de especificidad
Ensayo de unión funcional
Ensayo inmuno-histoquímico
Determinación de afinidad (BiaCore + Origen)
Localización in vivo
Maduración por afinidad 1

210

FIGURA 3

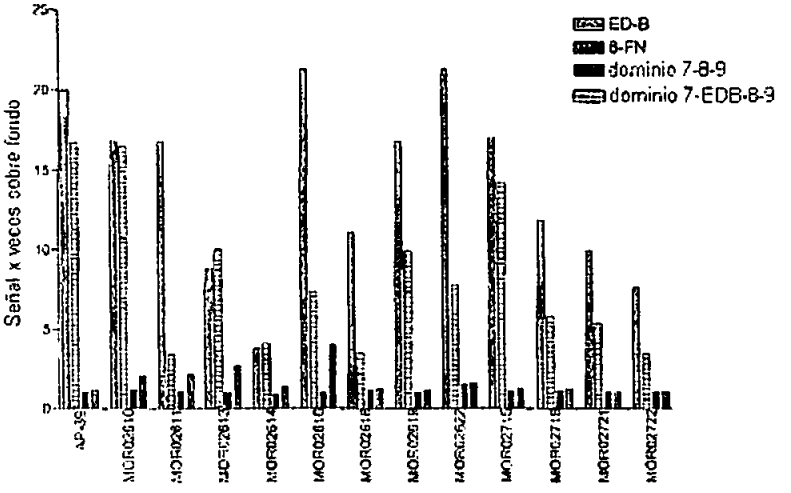
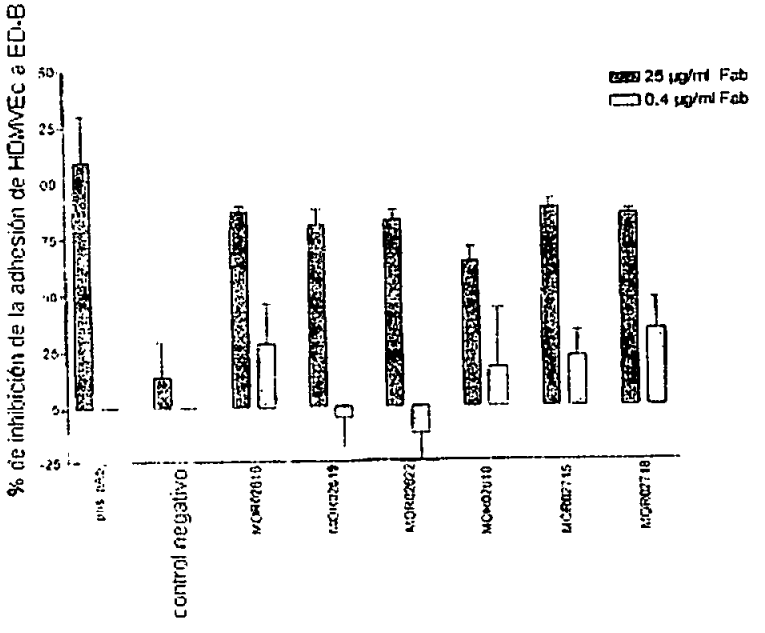


FIGURA 4



211

FIGURA 5A

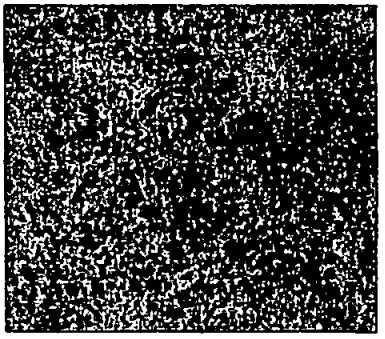


FIGURA 5 B



FIGURA 5 C

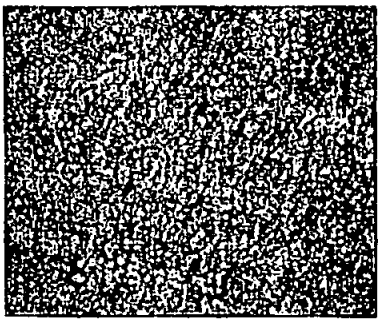


FIGURA 5D

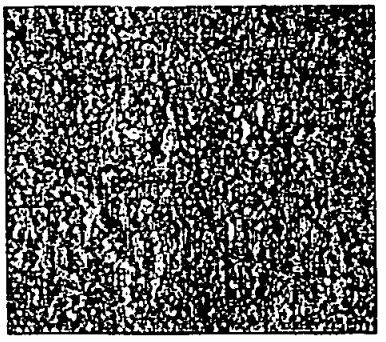
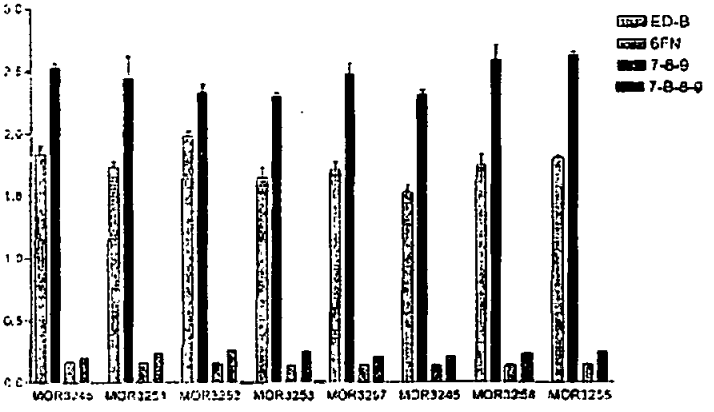
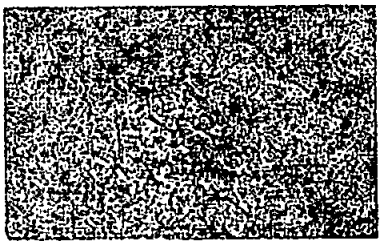


FIGURA 6



713

FIGURA 7



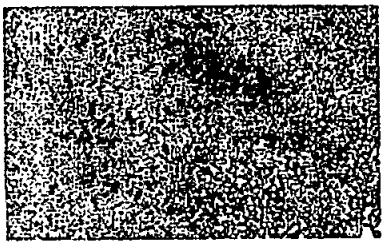
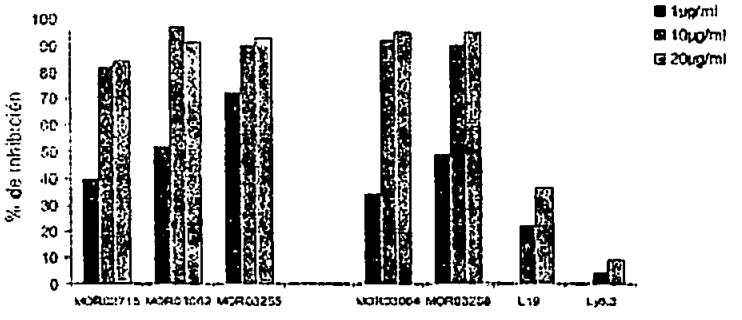


FIGURA 8



214

FIGURA 9

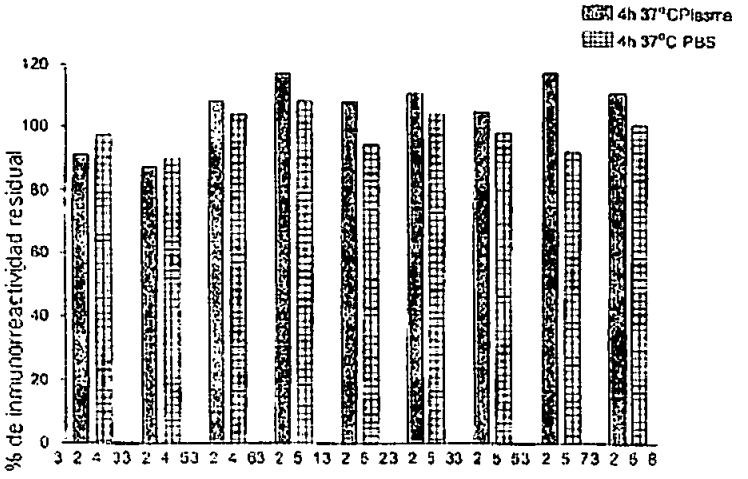


FIGURA 10

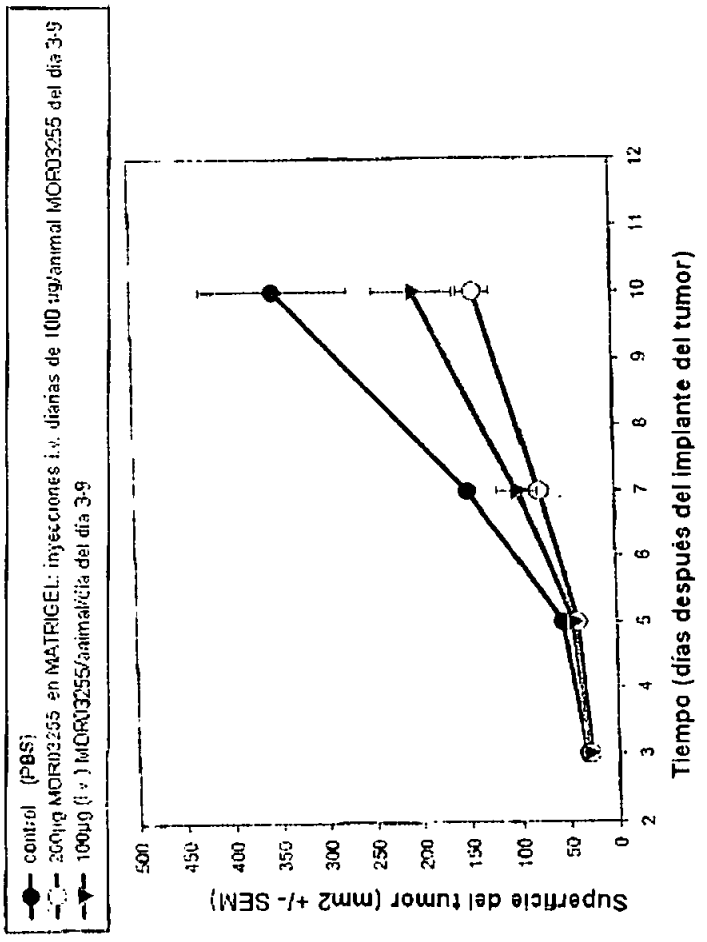


FIGURA 11

Clones madre

MOR02610:
VH VH 1B
caggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtgagctgcaaagcc
tccggatataccattactgttttatattatttgggtccgccaagcccctgggcagggtctcgagtggatg
ggctggatcaatccgtatttctggcaatacgcgttacgcgcagaagtttcagggccgggtgaccatgacccgt
gataccagcattagcacccgtatatggaactgagcagcctgcgtagcgaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttctcctgtttatataagtatgatttattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcggcaacattggtattaatttgtggatttggtaccagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttataagatcaatcagcgtcccttcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggatttatattgccagtcttatgatcagacttct
tctacttatgtgtttggcgggggcacgaagttaaccgttcttggcccg

MOR02611:
VH VH 1B
caggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtgagctgcaaagcc
tccggatataccattctgttttatattatgcattgggtccgccaagcccctgggcagggtctcgagtggatg
ggcattatcaatccggctctggcaatacgcttacgcgcagaagtttcagggccgggtgaccatgacccgt
gataccagcattagcaccgcgtatatggaactgagcagcctgcgtagcgaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtgggctttattatcgttttgcttctggggcacaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcgggctcaccaggtcagcgcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatattggtggttatcatctgtgtctggtaccagcgcatccccgggaaggcgccgaaactt
atgatttatcgttctaatcgtccctcaggcgtgagcaaccgtttcagcggatccaaaagcggcaacaccgcg
agcctgaccattagcgggctgcaagcggaagacgaagcggattattattgcgcaggctatgctaatgaag
gattatctctgtgtttggcgggggcacgaagttaaccgttcttggcccg

MOR02614:
VH VH 3
caggtgcaattggtggtagcggcggcgtcctggtgcaacctgggcgtgcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttcagtaattatactatgacttgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctttatcattggttctggtagcactacctcttatgcggatagcgtgaaagggccgtttaccattcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttatgttaatggtttgatattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

Observación en mutación VL en nt (309) (G-->T)

MOR02613
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcgtggtcctggtgcaacctgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttttctaattatactatgacttgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctttatcattggttctggtagcactacctcttatgcggatagcgtgaaagggccgtttaccattcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttatgttaatggtttgatattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcgggctcaccaggtcagcgcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatattggtggttatcattctgtctggtaccagcagcatccccgggaaggcgccgaaactt
atgatttatcgttctaatcgtccctcaggcgtgagcaaccgtttcagcggatccaaaagcggcaacaccgcg
agcctgaccattagcgggctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccaggctatgctaatgaag
gattatctctgtgtttggcgggggcacgaagttaaccgttcttggcccg

MOR02614:
VH VH 3
caggtgcaattggtggtagcggcggcgtcctggtgcaacctgggcgtgcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttcagtaataattggatgcattgggtccgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctttatcatctggttctggtagcactacctcttatgcggatagcgtgaaagggccgtttaccattcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtgcttatgatgttgggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

210

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccaagccgccttcagtgggtgggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggtattaattatgtgaattggtaccagcagttgccaggaacggcgccgaaactctg
attatggtaattctaagcgtccctcaggcgtgtccgatcgtttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agcctgcgattaccgggctgcaagcggacgaagccgattattattgcgctatgtttctcctgaggct
gtgttggcgggcgcacgaagttaccgtcctgggccag

MOR02616:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcgtcgtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggattttccttcagtagctatggtatgcattgggtgcgccaggcccctgggaaggggtctcgagtgggtg
agcgttatctcttctgggagcggtacctattatgcggatagcgtgaagggccgttttaccattagcgt
gataatagcaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaggatacggccgtgtattattgc
gcgcgtgttatgtcttgattattgggcccaggcaccctggtcaccgttagctca

VL VL kappa3a
gatattcagctgacccagagccccggcaccctgagcctgtccccgggcgaacgtgcgcccctgagctgcaga
gcgagccagaacgttcgttctaactggctggtaccagcagaaaccaggtcaagcccccgcgtctattaatt
atgtgggttctaatcgtgcaactgggatccccgcgccgtttagcggctctggttccgggcacggattttacc
ctgaccattagcagcctggaagccgaggacttcgcggtttattattgccagcagtatgctctttcctt
acctttggccagggtaccaaagttgaaattaaacgtacg

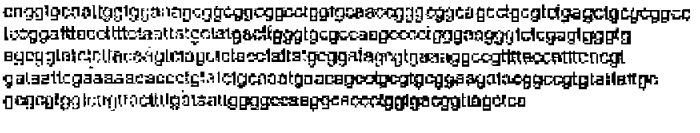
MOR02618:
VH VH 3
caggtgcaattgtggaaagcggcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggattttccttcagtagctatggtatgcattgggtgcgccaggcccctgggaaggggtctcgagtgggtg
agcgttatctcttctgggagcggtacctattatgcggatagcgtgaagggccgttttaccattagcgt
gataatagcaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaggatacggccgtgtattattgc
gcgcgtgttatgtcttgattattgggcccaggcaccctggtcaccgttagctca

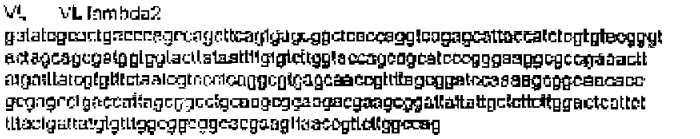
VL VL lambda3
gatatcgaactgactcagccgccttcagtgagcgttgcgcccaggtcagacgcgcgtatttcgtgtagcggc
gatgcattcctcgaaagtatgttcattggtaccagcagaaaccaggccaggcgcccgtgttgtgattat
gaggacagtaagcgtccctcaggcatcccggaacgcttttctggatccaaatcagggcgatacggccaccttg
accattagcggcgcacaggcggaagacgaagcggattattattgccagtcttatgatgatattaatgattat
gtgtgttggcggcggcacgaagttaaccgtcctgggccag

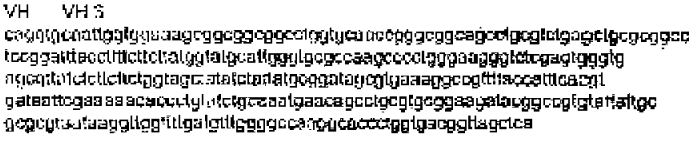
MOR02510:
VH VH 4a_3a
caggtgcaattgcaggaagtgggtccggcctggtgaaaccgggcgcgagcctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatcatcttattatggtttggattgccaggcccctgggaagggtctcgagtggatt
ggcagcggcattgggctttaccgtattatccgagcctgaaaggccgggtgaccattagcgtggatacc
tcgaaaaaccagttcagcctgaacctgagcagcgtgaccgccgcggacacggccgtgtattattgcgcgcgt
tttgatgttgggccaaggcacactggtgaccgttagctca

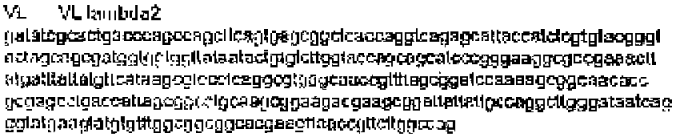
VL VL lambda1
gttatcgtgctgacccaaccgccttcagtgagtgggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatttcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggtcgtaattatgtgtcttggtaccagcagttgccaggaacggcgccgaaactctg
attatgctaataatcagcgtccctcaggcgtgtccgatcgtttagcgggatccaaatgcggcaccagcgcg
agcctgggcattaccgggctgcaggcggaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatggtgctct
acggtgtgttcggcggcggcacgaagttaccgtcctgggccag

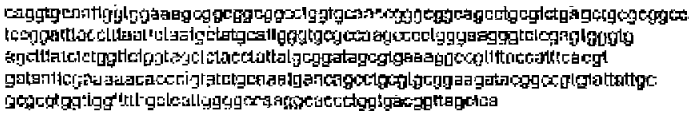
219

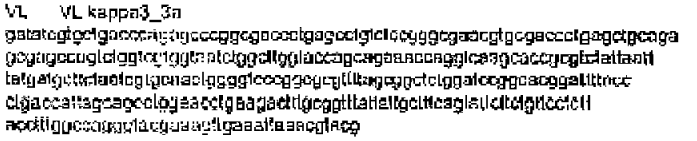
MOR02822:
VH VH 3


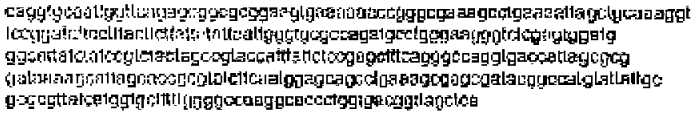
VL VL lambda2


MOR02715:
VH VH 3


VL VL lambda2


MOR02718:
VH VH 3


VL VL kappa3_3a


MOR02721:
VH VH 5


718

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcatcgccaacgttgttcattctgtgtattggtaccagcagttgcccgggacggcgcccgaaactctg
atttatcgtaatctgagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaatgcggcaccagcgcg
agcctggatttacgggccgtcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggctatactactggttct
attgtgttggcggcggcaccgaagtgaccgtcctgggccag

MOR02722:
VH VH 3
caggtgcaattgttggtgcagagcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggattcaccttctctatcatgctatcatgggtgcgccaggcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctctatctctggttctggtagcaatacctattatgcggatagcgtgaaaggccgtttcaccatttccgct
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagtacggccgtgtattattgc
gcgcgtttatgcttctgggggccaaggcaccctggtcaccgttagctca

VL VL kappa2
gatatcgtgatgacccagagccccctgagcctgccagtgactccgggcgagcctgcgagcattagcgcgaa
agcaagccaaagcgtggttcattctatggatatcgatctgaattggtacctcaaaaaccagggtcaaagc
ccgcagctattaatttatctgggtttcaatcgtgcgagtggggtccccgatcgtttttcggcgatggatcc
ggcaccgatttcaccctgaaaattagccgtgtggaagctgaagacgtgggcgtgtattattgccagcagtat
ctgaattttccgttcacctttggccagggtaccaaagttgaaattaaacgtaag

Primera maduración: maduración de LCDR3

Derivados de MOR02819:

VH: alle Rate:
VH4_3a
caggtgcaattgcaagcaagcggtggtcctgtgcaaacctggcggtagcctgagcctgacctgcgccgtt
tccggtggcagcattttctctatcatgctatcgtgggtgcgccaggcccctgggaaggctctcgagtggat
ggctctatctctggttctggtagcaatacctatgcggatagcgtgaaaggccgtttcaccatttccgctg
ataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagtacggccgtgtattattgcgcgcgt
ttatgcttctgggggccaaggcaccctggtcaccgttagctca

VL:
MOR03055:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgcccgaaactctg
atttatcttaatactaatcagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaatgcggcaccagcgcg
agcctggatttacgggccgtcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggctatactactggttct
cgttatctgtggttggcggcggcaccgaagttaccgtcctgggccag

MOR03066:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgcccgaaactctg
atttatcttaatactaatcagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaatgcggcaccagcgcg
agcctggatttacgggccgtcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggctatactactggttct
gattatctgtggttggcggcggcaccgaagttaccgtcctgggccag

MOR03075:
VL Vlamoda1_3
gatatcqtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgcaccagggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaactctg
attatttctaatactaatcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaagcggccccagcgcg
agcctgcgattacgggccgtcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggctgggatctcgttct
ttactgtgttgggggcggcacgaagttaccgttctggccag

MOR03089:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgcaccagggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaactctg
attatttctaatactaatcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaagcggccccagcgcg
agcctgcgattacgggccgtcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggctgggatctcgttct
ttactgtgttgggggcggcacgaagttaccgttctggccag

MOR03071:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgcaccagggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaactctg
attatttctaatactaatcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaagcggccccagcgcg
agcctgcgattacgggccgtcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggctgggatctcgttct
ttactgtgttgggggcggcacgaagttaccgttctggccag

Derivate von MOR02715:

VH, alle Fabs:
VH3_3a
caggtgcaattgtggtggaaagcggcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggctttaccttttctttttctgtgatgtgggtgcgtcaagcccctggcgaagggtctggagtgggtg
agcgttatctctatctctggtagctctatctattatgcggatagcgtgaaaggccgtttaccattagccgt
gataacagcaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagataccgccgtgtattattgc
gcgcgtaataagattggtttgatgtttggggccaaggcaccctggtgaccgttagctca

VL:
MOR03064:
Vlambda2_3
gatatcgcactgacccagccgccgtcagtgagcggctccctcggtcagagcattaccatctcgtgtaccggt
actagcagcgacgttggtggttataactctgtctcttggtaccagcagcatcccggcaaggcgcccgaaact
atgattattatgttcataagcgtccgtcaggcgtgagcaaccgtttagcggatccaaagcggccaacacc
gcgagcctgaccattagcgggctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtctgggatcttct
gtcatcaggtgtgtttggcggcggcacgaagttaccgttctggccag

220

2.ª maduración: HCDR2

Derivados de MOR03066:

MOR03243 VH VH4_3a

caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcattctctattatggtcttggattgcgccaggccccgggaaagggtctcgagtggatt
ggcgagattcatcgtggtggtattactagtatcatcttctctaagtctcgggtcaccattagcgttgat
acttcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggccgcggatacggccgtgtattattgcgcg
cgttttttgatgttgggccaaggcaccctggtcaccgttagctca

VL Vlambda1_3

gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgaccaggtcagcgtgtcctgcactggtaccagc
agcagcagcaacattggtttctataatgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgcgaaactctg
attattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaagcgtcagcagcgaagcggattattattgccagtctgggatcctcgttct
cgtatcctgtgttttggcgggcaccaagttaccgttctaggccag

Derivados de MOR03068:

MOR03245 VH VH4_3a

caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcattctctattatggtcttggattgcgccaggccccgggaaagggtctcgagtggatt
ggcgttattcatcgtggtggtattactagtatcatcttctctaagtctcgggtcaccattagcgttgat
acttcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggccgcggatacggccgtgtattattgcgcg
cgttttttgatgttgggccaaggcaccctggtcaccgttagctca

VL Vlambda1_3

gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgaccaggtcagcgtgtcctgcactggtaccagc
agcagcagcaacattggtttctataatgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgcgaaactctg
attattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaagcgtcagcagcgaagcggattattattgccagtctgggatcctcgttct
cgtatcctgtgttttggcgggcaccaagttaccgttctaggccag

Derivado von MOR03075:

MOR03246 VH VH4_3a

caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcattctctattatggtcttggattgcgccaggccccgggaaagggtctcgagtggatt
ggctatattcataagtatggtggtactaagtataatcctctcaagtctcgggtcaccattagcgttgat
acttcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggccgcggatacggccgtgtattattgcgcg
cgttttttgatgttgggcgc
caaggcaccctggtcaccgttagctca

VL Vlambda1_3

gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgaccaggtcagcgtgtcctgcactggtaccagc
agcagcagcaacattggtttctataatgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgcgaaactctg
attattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaagcgtcagcagcgaagcggattattattgccagtctgggatcctcgttct
cgtatcctgtgttttggcgggcaccaagttaccgttctaggccag

Observación: Las secuencias VH4_3a fueron remuradas en FR2 de HuCAL GOLD en Fab2, utilizando un casete de maduración Fab2

221

Derivados de MOR03062:

MOR03251 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaggcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagcctgcgcggcc
tccggattcaccttctctttaggtatgcattgggtgcgccaagcccctggaaggggtctcgagtgggtg
agcgttatttctatatgtctttatcttttttttgtgcgattctgttaagggtcgtttaccatttccgct
gataatccgaaaaccacccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagataccgccgtgtattattgc
gcgcgtattaaggttggtttgatgtttggggccaaggcacccttggtgaccgttagctca

VL Vlambda2_3

gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctccaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggtttatatcctgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaagcccgaaacctt
atgattattatgttggtgaccgtccctcaggcgtgagcaaccgtttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcgggctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtctgggatcttct
gttctcttggtgtgtttggcggcggcaccaagctcactgttggccag

MOR03252 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaagcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagcctgcgcggcc
tccggattcaccttctctttaggtatgcattgggtgcgccaagcccctggcaaggtctcgagtgggtg
agcgttatttctatatgtctttatcttttttttgtgcgattctgttaagggtcgtttaccatttccgct
gataatccgaaaaccacccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagataccgccgtgtattattgc
gcgcgtattaaggttggtttgatgtttggggccaaggcacccttggtgaccgttagctca

VL Vlambda2_3 como 3251

MOR03253 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagcctgcgcggcc
tccggattcaccttctctttaggtatgcattgggtgcgccaagcccctggcaaggtctcgagtgggtg
agcgttatttctatatgtctttatcttttttttgtgcgattctgttaagggtcgtttaccatttccgct
gataatccgaaaaccacccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagataccgccgtgtattattgc
gcgcgtattaaggttggtttgatgtttggggccaaggcacccttggtgaccgttagctca

VL Vlambda2_3 como 3251

MOR03255 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaagcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagcctgcgcggcc
tccggattcaccttctctttaggtatgcattgggtgcgccaagcccctggcaaggtctcgagtgggtg
agcgttatttctatatgtctttatcttttttttgtgcgattctgttaagggtcgtttaccatttccgct
gataatccgaaaaccacccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagataccgccgtgtattattgc
gcgcgtattaaggttggtttgatgtttggggccaaggcacccttggtgaccgttagctca

VL Vlambda2_3 como 3251

MOR03257 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagcctgcgcggcc
tccggattcaccttctctttaggtatgcattgggtgcgccaagcccctggcaaggtctcgagtgggtg
agcgttatttctatatgtctttatcttttttttgtgcgattctgttaagggtcgtttaccatttccgct
gataatccgaaaaccacccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagataccgccgtgtattattgc
gcgcgtattaaggttggtttgatgtttggggccaaggcacccttggtgaccgttagctca

VL Vlambda2_3 como 3251

222

Derivados de MOR03075:

MOR03250 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttttctcttatggtatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttattctaatcgtctaattatatttatatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaacacccttatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgttgggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3

gatatcgcactgacccagccagcttcgtgagcggatccccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgattggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatccccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgtttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattcgcggccgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatcttctt
gctcctctgttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

223

PROTOCOLO DE SECUENCIAS

<110> Schering Aktiengesellschaft

<120> Identificación y caracterización de anticuerpos anti-ED-B-fibronectina bloqueantes de la función

<130> 33042P DE (WWHC)

<140>
<141>

<160> 90

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1
<211> 354
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)
<223> Región VH de anticuerpo: MOR02610

<400> 1

```
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg   48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt act ggt ttt   96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
            20                  25                  30

tat att aat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg   144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

ggc tgg atc aat ccg tat tct ggc aat acg cgt tac gcg cag aag ttt   192
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat   240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt tct cct gtt tat tat aag tat gat tat tgg ggc caa ggc acc   336
Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtg acg gtt agc tca                                          354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 2
<211> 118
<212> PRT
<213> humano

224

<400> 2

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
             20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
         35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
     50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 3
<211> 336
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR02610

<400> 3

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc ggc aac att ggt att aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Gly Asn Ile Gly Ile Asn
             20                  25                  30

ttt gtg aat tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg   144
Phe Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
         35                  40                  45

att tat aag aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc   192
Ile Tyr Lys Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
     50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa   240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat aag act tct   288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Lys Thr Ser
                 85                  90                  95

tct act tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag   336
Ser Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

225

<210> 4
<211> 112
<212> PRT
<213> humano

<400> 4

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Gly Asn Ile Gly Ile Asn
            20                  25                  30

Phe Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Lys Thr Ser
                85                  90                  95

Ser Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 5
<211> 351
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR02611

<400> 5

```
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg   48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
  1               5                  10                  15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt tct ggt tct   96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Ser
            20                  25                  30

tat atg cat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg   144
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

ggc att atc aat ccg gct tct ggc aag acg ctt tac gcg cag aag ttt   192
Gly Ile Ile Asn Pro Ala Ser Gly Lys Thr Leu Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat   240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

```
gcg cgt ggt ctt tat tat cgt ttt gct tct tgg ggc caa ggc acc ctg   336
Ala Arg Gly Leu Tyr Tyr Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtg acg gtt agc tca                                               351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> humano

<400> 6

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Ser
            20                  25                  30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ala Ser Gly Lys Thr Leu Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gly Leu Tyr Tyr Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 7
<211> 327
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)
<223> Región VL de anticuerpo: MOR02611

<400> 7

```
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat att ggt ggt tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

cat tct gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt   144
His Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
```

```
atg att tat cgt tct aat cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt agc   192
Met Ile Tyr Arg Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser
     50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg caa   240
Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
 65                  70                  75                  80

gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc gct gct gct act ggt ggt tgg   288
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Thr Gly Gly Trp
                85                  90                  95

gtg ttt ggc ggc ggc acg aat tta acc gtt ctt ggc cag               327
Val Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105
```

<210> 8
<211> 109
<212> PRT
<213> humano

<400> 8

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

His Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

Met Ile Tyr Arg Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser
     50                  55                  60

Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
 65                  70                  75                  80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Thr Gly Gly Trp
                85                  90                  95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105
```

<210> 9
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR02613

<400> 9

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct aat tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
```

228

```
act atg act tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
         35                  40                  45

agc ttt atc att ggt tct ggt agc aat acc tct tat gcg gat agc gtg   192
Ser Phe Ile Ile Gly Ser Gly Ser Asn Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
     50                  55                  60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                 85                  90                  95

gcg cgt tat gtt aat ggt ttt gat att tgg ggc caa ggc acc ctg gtg   336
Ala Arg Tyr Val Asn Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                  348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 10
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

<400> 10

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

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

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

Ser Phe Ile Ile Gly Ser Gly Ser Asn Thr Ser 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 Tyr Val Asn Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 11
<211> 339
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)

<223> Región VL de anticuerpo; MOR02613

<400> 11

```
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt gtt tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Val Tyr
             20                  25                  30

tat tat gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt  144
Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
         35                  40                  45

atg att tat tat gat tct aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt  192
Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
     50                  55                  60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg  240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65                  70                  75                  80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag act tat gct aag aag  288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Lys Lys
                 85                  90                  95

gat tat tct ctt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc  336
Asp Tyr Ser Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

cag                                                             339
Gln
```

<210> 12
<211> 113
<212> PRT
<213> humano

<400> 12

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Val Tyr
             20                  25                  30

Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
         35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Lys Lys
                 85                  90                  95

Asp Tyr Ser Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln
```

<210> 13
<211> 339
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR02614

<400> 13
```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat aat aat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Asn
             20                  25                  30

tgg atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
         35                  40                  45

agc ttt atc tct ggt tct ggt agc cat acc tat tat gcg gat agc gtg   192
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
     50                  55                  60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                 85                  90                  95

gcg cgt gct tat gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc   336
Ala Arg Ala Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110

tca                                                              339
Ser
```

<210> 14
<211> 113
<212> PRT
<213> humano

<400> 14
```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser His 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
```

231

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

Ala Arg Ala Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110

Ser
```

<210> 15
<211> 327
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR02614

<400> 15

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt ttt aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe Asn
            20                  25                  30

tat gtg aat tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg  144
Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat ggt aat tct aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc  192
Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa  240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc gct atg ttt tct cct gag ggt  288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Met Phe Ser Pro Glu Gly
                85                  90                  95

gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag              327
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105
```

<210> 16
<211> 109
<212> PRT
<213> humano

<400> 16

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe Asn
            20                  25                  30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
```

```
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65                  70                  75                  80

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105
```

<210> 17
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR02616

<400> 17

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt cgt aat aat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Asn
            20                  25                  30

gct atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg  144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc gct atc tct tct tct ggt agc ggt acc tat tat gcg gat agc gtg  192
Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat  240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc  288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt gtt att gtt ctt ttt gat tat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg  336
Ala Arg Val Ile Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                 348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 18
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

733

<400> 18
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 Arg Asn Asn
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Gly 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 Val Ile Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 327
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR02616

<400> 19
gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag aat gtt cgt tct aat 96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Asn
20 25 30

ctg gct tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta att 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc ggc 192
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

gaa gac ttt gcg gtt tat tat tgc ctt cag aag tac tct att cct ttt 288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Lys Tyr Ser Ile Pro Phe
85 90 95

acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg 327
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

234

<210> 20
<211> 109
<212> PRT
<213> humano

<400> 20

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

<210> 21
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Región VH de anticuerpo: MOR02618

<400> 21

cag	gtg	cag	ttg	gtg	gag	agc	ggc	ggc	ggc	ctg	gtg	cag	ccg	ggc	ggc	48
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5				10					15			
agc	ctg	cgt	ctg	agc	tgc	gcg	gcc	tcc	gga	ttt	acc	ttt	aat	aat	tat	96
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Asn	Tyr	
		20					25					30				
ggt	atg	act	tgg	gtg	cgc	caa	gcc	cct	ggg	aag	ggt	ctc	gag	tgg	gtg	144
Gly	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
	35					40					45					
agc	tct	atc	tat	ggt	tat	ggt	agc	aat	acc	tat	tat	gcg	gat	agc	gtg	192
Ser	Ser	Ile	Tyr	Gly	Tyr	Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
50					55					60						
aaa	ggc	cgt	ttt	acc	att	tca	cgt	gat	aat	tcg	aaa	aac	acc	ctg	tat	240
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65				70					75						80	
ctg	caa	atg	aac	agc	ctg	cgt	gcg	gaa	gat	acg	gcc	gtg	tat	tat	tgc	288
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85					90					95			

735

```
gcg cgt aat tat tgg gtt ttt gct tat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg   336
Ala Arg Asn Tyr Trp Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                  348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 22
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

<400> 22

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

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

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

Ser Ser Ile Tyr Gly Tyr Gly Ser Asn 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 Asn Tyr Trp Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 23
<211> 330
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR02618

<400> 23

```
gat atc gaa ctg acc cag ccg cct tca gtg agc gtt gca cca ggt cag   48
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

acc gcg cgt atc tcg tgt agc ggc gat aat att cct ggt aag tct gtt   96
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Pro Gly Lys Ser Val
             20                  25                  30

cat tgg tac cag cag aaa ccc ggg cag gcg cca gtt ctt gtg att tat   144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
         35                  40                  45
```

```
ggt aag atg aat cgt ccc tca ggc atc ccg gaa cgc ttt agc gga tcc   192
Gly Lys Met Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
     50                  55                  60

aac agc ggc aac acc gcg acc ctg acc att agc ggc act cag gcg gaa   240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
 65                  70                  75                  80

gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat aat ttt aat gat tct   288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Phe Asn Asp Ser
                85                  90                  95

gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag           330
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 24
<211> 110
<212> PRT
<213> humano

<400> 24

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Pro Gly Lys Ser Val
            20                  25                  30

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

Gly Lys Met Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 25
<211> 333
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Región VH de anticuerpo: MOR02619

<400> 25

```
cag gtg caa ttg caa gaa agt ggt ccg ggc ctg gtg aaa ccg ggc gaa   48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
  1               5                  10                  15

acc ctg agc ctg acc tgc acc gtt tcc gga ggc agc att tct tct tat   96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
```

237

```
tat tgg tct tgg att cgc cag gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg att   144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
         35                  40                  45

ggc atc ggt cat tgg ggc tct acc cag tat aat ccg agc ctg aaa ggc   192
Gly Ile Gly His Trp Gly Ser Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
     50                  55                  60

cgg gtg acc att agc gtt gat act tcg aaa aac cag ttt agc ctg aaa   240
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
 65                  70                  75                  80

ctg agc agc gtg acg gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc gcg cgt   288
Leu Ser Ser Val Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
                 85                  90                  95

ttt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca       333
Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 26
<211> 111
<212> PRT
<213> humano

<400> 26

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Ile Gly His Trp Gly Ser Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
     50                  55                  60

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

Leu Ser Ser Val Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
                 85                  90                  95

Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 27
<211> 333
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Región VL de anticuerpo: MOR02619

<400> 27

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15
```

238

```
cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
                20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg   144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc   192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa   240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ggt gct tct   288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Gly Ala Ser
                85                  90                  95

act ggt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag       333
Thr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

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

<400> 28

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Gly Ala Ser
                85                  90                  95

Thr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 29
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR02622

<400> 29

239

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct aat tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
             20                  25                  30

gct atg act tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
         35                  40                  45

agc ggt atc tct tac aag tct agc tct acc tat tat gcg gat agc gtg   192
Ser Gly Ile Ser Tyr Lys Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
     50                  55                  60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                 85                  90                  95

gcg cgt ggt ctt gtt act ttt gat aat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg   336
Ala Arg Gly Leu Val Thr Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                  348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 30
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

<400> 30

```
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 Asn Tyr
             20                  25                  30

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

Ser Gly Ile Ser Tyr Lys Ser Ser 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 Gly Leu Val Thr Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 31
<211> 339
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR02622

<400> 31
```
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt act tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
             20                  25                  30

aat ttt gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt   144
Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
         35                  40                  45

atg att tat cgt gtt tct aat cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt   192
Met Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
     50                  55                  60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg   240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65                  70                  75                  80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tct tct tgg act cat tct   288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr His Ser
                 85                  90                  95

ttt act gat tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc   336
Phe Thr Asp Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

cag                                                              339
Gln
```

<210> 32
<211> 113
<212> PRT
<213> humano

<400> 32
```
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
             20                  25                  30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
         35                  40                  45

Met Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
     50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr His Ser
```

241

```
                85                  90                  95

Phe Thr Asp Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln
```

<210> 33
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Región VH de anticuerpo: MOR02715

<400> 33

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg  144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc gtt atc tct tct tct ggt agc tat atc tat tat gcg gat agc gtg  192
Ser Val Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat  240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc  288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg  336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                 348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 34
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

<400> 34

```
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
```

241

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

Ser Val Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 35
<211> 339
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR02715

<400> 35

```
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt ggt tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt   144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt   192
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg   240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag gct tgg gat aat cag   288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Gln
                85                  90                  95

ggt atg aag tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc   336
Gly Met Lys Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

cag                                                              339
Gln
```

<210> 36

243

<211> 113
<212> PRT
<213> humano

<400> 36
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Gln
85 90 95

Gly Met Lys Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> 37
<211> 345
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)
<223> Región VH de anticuerpo: MOR02718

<400> 37
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat tct aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Asn
20 25 30

gct atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc ttt atc tct ggt tct ggt agc tct acc tat tat gcg gat agc gtg 192
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

744

```
gcg cgt ggt tgg ttt ttt gct cat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg   336
Ala Arg Gly Trp Phe Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

gtt agc tca                                                      345
Val Ser Ser
        115


<210> 38
<211> 115
<212> PRT
<213> humano

<400> 38
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser 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 Gly Trp Phe Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115


<210> 39
<211> 327
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR02718

<400> 39
gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
  1               5                  10                  15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct ggt cgt ggt aat   96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Gly Arg Gly Asn
             20                  25                  30

ctg gct tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta att   144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
         35                  40                  45
```

```
tat gat gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc ggc   192
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
     50                  55                  60

tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa cct   240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65                  70                  75                  80

gaa gac ttt gcg gtt tat tat tgc ttt cag tat tct tct gtt cct ctt   288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Ser Ser Val Pro Leu
                85                  90                  95

acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg               327
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105
```

<210> 40
<211> 109
<212> PRT
<213> humano

<400> 40

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Gly Arg Gly Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105
```

<210> 41
<211> 342
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR02721

<400> 41

```
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gaa    48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
  1               5                  10                  15

agc ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt act tct tat    96
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

```
tat att aat tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc gag tgg atg   144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
         35                  40                  45

ggc att atc tat ccg tct act agc cgt acc att tat tct ccg agc ttt   192
Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Thr Ser Arg Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
     50                  55                  60

cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat   240
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65                  70                  75                  80

ctt caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc   288
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                 85                  90                  95

gcg cgt tat cat ggt gct ttt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt   336
Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

agc tca                                                          342
Ser Ser
```

<210> 42
<211> 114
<212> PRT
<213> humano

<400> 42

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
             20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
         35                  40                  45

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65                  70                  75                  80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                 85                  90                  95

Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser
```

<210> 43
<211> 342
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR02721

247

<400> 43
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gaa 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

agc ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt act tct tat 96
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

tat att aat tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc gag tgg atg 144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ggc att atc tat ccg tct act agc cgt acc att tat tct ccg agc ttt 192
Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Thr Ser Arg Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat 240
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ctt caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc 288
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt tat cat ggt gct ttt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt 336
Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

agc tca 342
Ser Ser

<210> 44
<211> 114
<212> PRT
<213> humano

<400> 44
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

718

<210> 45
<211> 339
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR02722

<400> 45
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
20 25 30

gct att cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc tct atc tct ggt tct ggt agc aat acc tat tat gcg gat agc gtg 192
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt ttt att gct tct tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc 336
Ala Arg Phe Ile Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

tca 339
Ser

<210> 46
<211> 113
<212> PRT
<213> humano

<400> 46
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 Asn
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn 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

249

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

Ala Arg Phe Ile Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110

Ser
```

<210> 47
<211> 342
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR02722

<400> 47

```
gat atc gtg atg acc cag agc cca ctg agc ctg cca gtg act ccg ggc   48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
  1               5                  10                  15

gag cct gcg agc att agc tgc aga agc agc caa agc ctg gtt cat tct   96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30

aat ggc tat act gat ctg aat tgg tac ctt caa aaa cca ggt caa agc   144
Asn Gly Tyr Thr Asp Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

ccg cag cta tta att tat ctt ggt tct tat cgt gcc agt ggg gtc ccg   192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gat cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acc gat ttt acc ctg aaa att   240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc cgt gtg gaa gct gaa gac gtg ggc gtg tat tat tgc cag cag tat   288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
                85                  90                  95

tct aat ttt cct ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa   336
Ser Asn Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

cgt acg                                                          342
Arg Thr
```

<210> 48
<211> 114
<212> PRT
<213> humano

<400> 48

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

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

250

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

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

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

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

Ser Asn Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr
```

<210> 49
<211> 336
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<223> Región VL de anticuerpo: MORC3955

<400> 49

```
gat atc gtg crg agc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
             20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg  144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
         35                  40                  45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc  192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
     50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa  240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag gct tgg act cgt gct cat  288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Arg Ala His
                85                  90                  95

cgt tat cct gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag  336
Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 50
<211> 112
<212> PRT
<213> humano

251

<400> 50
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Arg Ala His
85 90 95

Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 51
<211> 333
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR03066

<400> 51
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tct tct tat gac act cag gtt 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Thr Gln Val
85 90 95

act cgt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 333
Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

252

<210> 52
<211> 111
<212> PRT
<213> humano

<400> 52
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Thr Gln Val
85 90 95

Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 53
<211> 333
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Región VL de anticuerpo, MOR03075

<400> 53
gat atc gtg ctg acc cag ccg ccc tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat cct cgt tct 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Pro Arg Ser
85 90 95

ttt act gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 333

253

```
Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110


<210> 54
<211> 111
<212> PRT
<213> humano

<400> 54
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Pro Arg Ser
                85                  90                  95

Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110


<210> 55
<211> 330
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR03069

<400> 55
gat atc gtg ctg acc cag ccg ccc tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg  144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc  192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa  240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tgg act ggt atg tct tat cat  288
```

254

```
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly Met Ser Tyr His
                85                  90                  95

ttt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag                330
Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110


<210> 56
<211> 110
<212> PRT
<213> humano

<400> 56
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly Met Ser Tyr His
                85                  90                  95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110


<210> 57
<211> 333
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR03071

<400> 57
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg  144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc  192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggt tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa  240
```

255

```
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tgc ctt gct tat att cag tct aag   288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Tyr Ile Gln Ser Lys
                85                  90                  95

ggt cat gtg ttc ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag   333
Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110


<210> 58
<211> 111
<212> PRT
<213> humano

<400> 58
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Tyr Ile Gln Ser Lys
                85                  90                  95

Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110


<210> 59
<211> 339
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR03064

<400> 59
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt ggt tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt   144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

atg att tat tat gtt aat aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt   192
```

```
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
     50                  55                  60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg   240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65                  70                  75                  80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ctt ctt   288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Leu
                85                  90                  95

gct cct tct gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc   336
Ala Pro Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

cag                                                              339
Gln
```

<210> 60
<211> 113
<212> PRT
<213> humano

<400> 60

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
     50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Leu
                85                  90                  95

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

Gln
```

<210> 61
<211> 339
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Región VL de anticuerpo; MOR03062

<400> 61

```
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15
```

259

```
agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt ggt tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
                20                  25                  30

aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt   144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt   192
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggg ctg   240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ctt tct   288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
                85                  90                  95

gtt cat cag gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc   336
Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

cag                                                              339
Gln
```

<210> 62
<211> 113
<212> PRT
<213> humano

<400> 62

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
                85                  90                  95

Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln
```

<210> 63
<211> 336
<212> ADN
<213> humano

256

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<223> Derivado de MOR03059: Región VH de anticuerpo: MOR03243

<400> 63

```
cag gtg caa ttg caa gaa agt ggt ccg ggc ctg gtg aaa ccg ggc gaa   48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
 1               5                  10                  15

acc ctg agc ctg acc tgc acc gtt tcc gga ggc agc att tct tct tat   96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

tat tgg tct tgg att cgc cag gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg att   144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggc gag att cat cgt ggt ggt tat act cag tat aat cct tct ctt aag   192
Gly Glu Ile His Arg Gly Gly Tyr Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

tct cgg gtc acc att agc gtt gat act tcg aaa aac cag ttt agc ctg   240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aaa ctg agc agc gtg acg gcg gcg gat acg gcc gtg tat tat tgc gcg   288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

cgt ttt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca   336
Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 64
<211> 112
<212> PRT
<213> humano

<400> 64

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Glu Ile His Arg Gly Gly Tyr Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 65
<211> 336
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<223> Derivado de MOR03055: Región VL de anticuerpo; MOR03243

<400> 65

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg  144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgc ttt agc  192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa  240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tgc cag gct tgg act cgt gct cat      288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Arg Ala His
                85                  90                  95

cgt tat cct gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag  336
Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 66
<211> 112
<212> PRT
<213> humano

<400> 66

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Arg Ala His
                85                  90                  95
```

260

```
Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110


<210> 67
<211> 336
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)
<223> Derivado de MOR03069; región VH de anticuerpo;
      MOR03245

<400> 67
cag gtg caa ttg caa gaa agt ggt ccg ggc ctg gtg aaa ccg ggc gaa   48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
  1               5                  10                  15

acc ctg agc ctg acc tgc acc gtt tcc gga ggc agc att tct tct tat   96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
             20                  25                  30

tat tgg tct tgg att cgc cag gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg att   144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
         35                  40                  45

ggc gtt att cat aag tgg ggt ttt act aat tat aat cct tct ctt aag   192
Gly Val Ile His Lys Trp Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
     50                  55                  60

tct cgg gtc acc att agc gtt gat act tcg aaa aac cag ttt agc ctg   240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65                  70                  75                  80

aaa ctg agc agc gtg acg gcg gcg gat acg gcc gtg tat tat tgc gcg   288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                 85                  90                  95

cgt ttc ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca   336
Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110


<210> 68
<211> 112
<212> PRT
<213> humano

<400> 68
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
  1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
             20                  25                  30

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

Gly Val Ile His Lys Trp Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
     50                  55                  60
```

261

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 69
<211> 330
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)
<223> Derivado de MOR03069; región VL de anticuerpo; MOR03245

<400> 69

```
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag   48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat   96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg  144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

atc tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc  192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa  240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tgg tct ggt atg tct tat cat  288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Ser Gly Met Ser Tyr His
                85                  90                  95

ttt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag          330
Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 70
<211> 110
<212> PRT
<213> humano

<400> 70

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
```

962

```
         35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
 65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly Met Ser Tyr His
                 85                  90                  95

Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
```

<210> 71
<211> 354
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)
<223> Derivado de MOR03075; región VH de anticuerpo; MOR03246

<400> 71

```
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg   48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
  1               5                  10                  15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt act ggt ttt   96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
             20                  25                  30

tat att aat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg   144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
         35                  40                  45

ggc tgg atc aat ccg tat tct ggc aat acg cgt tac gcg cag aag ttt   192
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
     50                  55                  60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat   240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65                  70                  75                  80

atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                 85                  90                  95

gcg cgt tct cct gtt tat tat aag tat gat tat tgg ggc caa ggc acc   336
Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtg acg gtt agc tca                                          354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 72
<211> 118
<212> PRT
<213> humano

263

<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 333
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)
<223> Derivado de MOR03075; región VL de anticuerpo; MOR03246

<400> 73
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat cct cgt tct 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Pro Arg Ser
85 90 95

ttt act gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 333

Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 74
<211> 111
<212> PRT
<213> humano

<400> 74
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Pro Arg Ser
85 90 95

Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> 75
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Derivado de MOR03062; región VH de anticuerpo; MOR03251

<400> 75
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc gtt att tct aat atg tct tat act att tat tat gct gat tct gtt 192
Ser Val Ile Ser Asn Met Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

```
ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg   336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                  348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 76
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

<400> 76

```
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

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

Ser Val Ile Ser Asn Met Ser Tyr Thr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 77
<211> 339
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)
<223> Derivado de MOR03062; región VL de anticuerpo; MOR03251

<400> 77

```
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag   48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
  1               5                  10                  15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt ggt tat   96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
            20                  25                  30
```

```
aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt   144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
         35                  40                  45

atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt   192
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
     50                  55                  60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg   240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65                  70                  75                  80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ctt tct   288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
                 85                  90                  95

gtt cat cag gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc   336
Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

cag                                                              339
Gln
```

<210> 78
<211> 113
<212> PRT
<213> humano

<400> 78

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
             20                  25                  30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
         35                  40                  45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
     50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
                 85                  90                  95

Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln
```

<210> 79
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR03252

<400> 79
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc gtt att tct aat tat tct tgg cat att tat tat gct gat tct gtt 192
Ser Val Ile Ser Asn Tyr Ser Trp His Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acg gtt agc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> 80
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

<400> 80
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

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

Ser Val Ile Ser Asn Tyr Ser Trp His Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 81
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR03255

<400> 81

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc    48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat    96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc gtt att tct aat atg ggt ttt gag att tat tat gct gat tct gtt   192
Ser Val Ile Ser Asn Met Gly Phe Glu Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg   336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                  348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 82
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

<400> 82

```
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

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

Ser Val Ile Ser Asn Met Gly Phe Glu Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR03255

<400> 83

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg  144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc gtt att tct aat cgt tct tct tat att tat tat gct gat tct gtt  192
Ser Val Ile Ser Asn Arg Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat  240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc  288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg  336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                 348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 84
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

<400> 84

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

220

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

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

Ser Val Ile Ser Asn Arg Ser Ser Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 85
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Región VH de anticuerpo; MOR03257

<400> 85

```
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc   48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  1               5                  10                  15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat   96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg   144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

agc gtt att tct aat cgt ggt aat tat att tat tat gct gat tct gtt   192
Ser Val Ile Ser Asn Arg Gly Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat   240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg   336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acg gtt agc tca                                                  348
Thr Val Ser Ser
```

115

<210> 86
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

<400> 86
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

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

Ser Val Ile Ser Asn Arg Gly Asn Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 348
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)
<223> Derivado de MOR03075; región VH de anticuerpo; MOR03258

<400> 87
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc gtt att tct aat cag tct aat tat att tat tat gct gat tct gtt 192
Ser Val Ile Ser Asn Gln Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acg gtt agc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 116
<212> PRT
<213> humano

<400> 88
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

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

Ser Val Ile Ser Asn Gln Ser Asn Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 354
<212> ADN
<213> humano

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)
<223> Derivado de MOR03075; región VL de anticuerpo;
MOR03258

<400> 89
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt act ggt ttt 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe

```
                20                  25                  30

tat att aat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg   144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
         35                  40                  45

ggc tgg atc aat ccg tat tct ggc aat acg cgt tac gcg cag aag ttt   192
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
     50                  55                  60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat   240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65                  70                  75                  80

atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc   288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                 85                  90                  95

gcg cgt tct cct gtt tat tat aag tat gat tat tgg ggc caa ggc acc   336
Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtg acg gtt agc tca                                          354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 90
<211> 118
<212> PRT
<213> humano

<400> 90

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
            20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
         35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
     50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlín
Alemania

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(regla PCT Nº 71.1)

Fecha de envío (*día/mes/año*)	
	09.11.2007
Referencia del Solicitante o Agente	**NOTIFICACIÓN IMPORTANTE**
53214AWO	

Referencia Internacional	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*)	Fecha de Prioridad (*día/mes/año*)
PCT/EP 2005/012185	*09.11.2005*	

Solicitante

Bayer Schering Pharma AG

1. Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.

2. Una copia del informe – eventualmente, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.

3. A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.

4. **RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitación internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (5) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido (...) puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada " (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de los reivindicaciones.

nombre y dirección postal del organismo encargado del Examen Preliminar Internacional	Funcionario Apoderado
Oficina de Patentes Europea – P.B.5818 Patentlaan 2 NL-2280 Rijswijk – Países Bajos Tel.: -31 70 340 - 2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	*Wallentin, Marko* Tel: *+31 70 340 - 3991*

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

Referencia del Solicitante o Agente *53214AWO*	**PROCEDER** Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional *PCT/EP 2005/012185*	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*) *09.11.2005*	Fecha de Prioridad (*día/mes/año*)
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP *INV. C12N15/13*		
Solicitante *Bayer Schering Pharma AG*		

1. Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.

2. Este INFORME comprende, en total, *7* hojas, incluida esta carátula.

3. Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:

a. ☒ (*remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional*) en total *8* hojas; aquí se trata de:
   - ☒ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos do PCT).
   - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo Nº 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.

b. ☐ (*remitidos solo a la Oficina Internacional*) en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

4. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒	Campo Nº I	Fundamento del informe
☐	Campo Nº II	Prioridad
☐	Campo Nº III	No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
☐	Campo Nº IV	Falta de uniformidad de la invención
☒	Campo Nº V	Resolución fundada según regla PCT 43*bis*.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
☐	Campo Nº VI	Documentos específicos expuestos
☐	Campo Nº VII	Carencias específicas de la solicitud internacional
☒	Campo Nº VIII	Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud *2007.08.20*	Fecha de confección de este informe *09.11.2005*
nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional Oficina de Patentes Europea – P.B.5818 Patentlaan 2 NL-2280 Rijswijk – Países Bajos Tel.: -31 70 340 - 2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 – 3016	Funcionario Apoderado *Bumb, Peter* Tel: *+31 70 340 – 8936*

Campo Nº I Fundamento del Informe

1. Con respecto al **idioma**, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.

   ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada

   ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
   - ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
   - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4)
   - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)

2. Con respecto a los **elementos*** de la Solicitud Internacional, el informe se basa en (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan*):

   Descripción, páginas

   1 – 39 en la versión presentada originalmente

   Protocolo de secuencias de la descripción, páginas

   1 – 49 en la versión presentada originalmente

   Listados de secuencias, páginas

   1 – 49 en la versión presentada originalmente

   Reivindicaciones, Nº

   1 – 50 ingresadas el 20.08.2007 con escrito del 20.08.2007

   Ilustraciones, hojas

   1 – 19 en la versión presentada originalmente

   ☒ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.

3. ☒ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:

   - ☐ Descripción: páginas
   - ☒ Reivindicaciones Nº: 51 – 66
   - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
   - ☐ Listado de secuencias *(especificar)*:
   - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias *(especificar)*:

4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.

   ☐ Descripción: páginas
   ☐ Reivindicaciones Nº:
   ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
   ☐ Listado de secuencias *(especificar)*:
   ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias *(especificar)*:

* *Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".*

Campo Nº V Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Resolución

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones:	*1 – 50*
	No	Reivindicaciones:	
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones:	
	No	Reivindicaciones:	*1 – 50*
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones:	*1 – 50*
	No	Reivindicaciones:	

2. Antecedentes y declaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

Campo Nº VIII Observaciones específicos a la Solicitud Internacional

Para mayor claridad de las reivindicaciones, la descripción y las ilustraciones de la patente, o acerca de si las reivindicaciones están apoyadas en toda su extensión por la descripción, se observa lo siguiente:

ver hoja adjunta

Campo adicional referente al protocolo de secuencias

Continuación del Campo N° 1, ítem 2:

1. Con respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos que han sido revelados en la Solicitud Internacional y es requerida para la invención reivindicada, el Informe se confeccionó sobre la siguiente base

   a. Tipo del material

      ☒ Protocolo de secuencias

      ☐ Tablas relacionadas con el protocolo de secuencias

   b. Forma del material

      ☒ En papel

      ☒ en forma electrónica

   c. Momento de la presentación

      ☒ comprendido en la solicitud internacional presentada

      ☐ presentado en forma electrónica junto con la solicitud internacional

      ☒ presentado posteriormente en el Organismo a los fines de la búsqueda y/o del examen

      ☐ presentado en el Organismo como "modificación" el

2. ☐ ^Cuando se ha presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o de una tabla relacionada con el mismo, se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información en las copias presentadas posteriormente o adicionales coinciden con la información obrante en la solicitud de la versión presentada originalmente o que no la supera.

3. Observaciones adicionales:

* *Cuando corresponde el campo N° 1, ítem 4, el protocolo y/o la(s) tabla(s) relacionada(s) con el mismo, que son parte del fundamento del informe, pueden estar provistos de la indicación "reemplazada".*

Con respecto al item V
Resolución fundada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; antecedentes y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Novedad

1.1 Las combinaciones de elementos estructurales tal como han sido definidas en las presentes reivindicaciones independientes 1, 10, 18, así como en las reivindicaciones 2-9, 11-17, 19-50 que las mencionan, no son conocidas en el estado de la técnica. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-50 son novedosas (Artículo PCT 33(2)).

2. Actividad inventiva

2.1 El objeto de las reivindicaciones 1-27 no menciona un enlace inmunoespecífico a un antígeno y ni siquiera un anticuerpo, y tampoco menciona una actividad inhibitoria de tal antígeno.

La particular epitopespecificidad de un anticuerpo clásico, y con ello también su actividad inhibitoria, se determina mediante la exacta forma tridimensional de sus dominios vinculantes de antígenos, dependiendo así de 3CDR's y 4 regiones marco por dominios VE y VL. Lo mismo es válido para su afinidad antígena.

El criterio del Organismo de Examen Preliminar Internacional es que el objeto de las reivindicaciones 1-27, que sólo comprende 6 CDR's, no describe **explícitamente** (por ejemplo, mediante limitaciones funcionales) ni **implícitamente** (la estructura completa de los dominios vinculantes de antígenos) anticuerpos vinculantes o inhibidores de anticuerpos ED-B.

2.2 D1 es considerado el estado de la técnica más cercano. D1 menciona una "*Phage Display Strategie*" que conduce al aislamiento de varios fragmentos bloqueadores de la función anti-ED-B-Fab (30-80 pM de afinidad). En tanto no se citen mayores detalles del método seleccionado, la elección de una biblioteca *Fab-Phagen* y de las condiciones de accidentes inmunológicos son consideradas rutinarias por el experto, en tanto el antígeno objetivo y las propiedades deseadas de los anticuerpos accidentados estén preestablecidas. Las propiedades deseadas han sido demostradas fácticamente en D1 como alcanzables.

El mismo método *Phage Display* evita también cualquier duda con respecto a la inmunogenicidad *in vivo* de los dominios ED-B (ver descripción, pp. 5, renglones 8-10).

2.3 Contrariamente a D1, el objeto de las presentes reivindicaciones 1-27 se refiere sólo al objeto **polipéptidos generales** aún más amplio, sin limitación funcional. La disponibilidad de otros polipéptidos que no logran explícita o implícitamente un efecto técnico especial, así como la disponibilidad de otros bloqueadores funcionales de anticuerpos anti-ED-B según las reivindicaciones 1-27, los que no logran ningún efecto técnico **inesperado**, no poseen ninguna actividad inventiva (Artículo PCT 22(3)).

2.4 Las reivindicaciones 28-50 no agregan ninguna característica al objeto de las reivindicaciones 1-27 que, mediante modificaciones standard o del estado de la técnica, vayan más allá de propósitos de aplicación obvios. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 28-50 no cumple los requisitos del Artículo PCT 33(3).

2.5 Con respecto al estado de la técnica más cercano D1, el problema técnico objetivo a resolver sería la disponibilidad de bloqueadores funcionales de anticuerpos anti-ED-B **mejorados** o similares (KD ≤ 30 pM). Tales **anticuerpos** comprenden implícitamente una región VH y VL completa. MOR03252 y MOR03255 resuelven este problema técnico (ver tabla 3b). La existencia de otros anticuerpos de actividad efectiva comparable o sus atributos estructurales no podían ser predichos por el experto, en tanto que eran dables de esperar anticuerpos con peores enlaces.

Las combinaciones de SEQ ID NO. 35 y 33, donde se reemplazan LCDR3 por QSWDLSVHQV(MOR03252 y MOR03255) Y HCDR2 por VISNYSHIYYADSVKG(MOR03252) o VISNRSSYIYYADSVKG(MOR03062) poseen actividad inventiva.

3. Aplicabilidad Industrial

3.1 Para evacuar la pregunta de si los objetos de las presentes reivindicaciones 34-40, 47-50 son aplicables industrialmente no existen criterios uniformes en los estados signatarios del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. El EPA, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente el objeto de reivindicaciones orientado a la aplicación medicinal de un compuesto; no obstante, se pueden permitir reivindicaciones orientadas a una primera aplicación medicinal de un compuesto conocido y el empleo de tal compuesto en la elaboración de un medicamento destinado a una nueva aplicación medicinal.

Con respecto al ítem VIII
Observaciones específicas a la solicitud internacional.

4.1 Las siguientes expresiones carecen de claridad (Artículo PCT 6) y dejan al lector en la duda acerca de las características técnicas a las que se refieren:

"enfermedades **asociadas** a ED-B" (reivindicaciones 47 y 49) (se refiere a todo tipo de asociación, por ejemplo, sobreexpresión, infraexpresión, pero también a cualquier enfermedad en la cual es exprimido el dominio ED-B. ("es asociado/reconocible"), sin que los dominios ED-B actúen activamente en el cuadro de la enfermedad; cuando finalmente se refiere a un mecanismo molecular a inhibir deseado, no conduce a una enfermedad patológicamente reconocible en el sentido del artículo PCT 6).

Reivindicaciones modificadas (Artículo PCT 34)

1. Un polipéptido caracterizado porque tiene

(a) una región VH

codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 1 (MOR 02610), SEQ ID N° 17 (MOR 02616), SEQ ID N° 25 (MOR 02619), SEQ ID N° 29 (MOR 02622), SEQ ID N° 33 (MOR 02715), o SEQ ID N° 37 (MOR 02718)

o las regiones H-CDR1, H-CDR2 y H-CDR3 de cualquiera de dichas regiones VH,

y

(b) una región VL

codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 3 (MOR 02610), SEQ ID N° 19 (MOR 02616), SEQ ID N° 27 (MOR 02619), SEQ ID N° 31 (MOR 02622), SEQ ID N° 35 (MOR 02715), o SEQ ID N° 39 (MOR 02718)

o las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de cualquiera de dichas regiones VL.

2. El polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

tiene una región VL codificada por la secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 27 (MOR 02619) o SEQ ID N° 35 (MOR 02715),

o las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de cualquiera de dichas regiones VL.

3. El polipéptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2,

caracterizado porque

tiene una región VH codificada por la secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 25 (MOR 02619) o SEQ ID N° 33 (MOR 02715),

o las regiones H-CDR1, H-CDR2 y H-CDR3 de cualquiera de dichas regiones VH.

4. Polipéptido de acuerdo la reivindicación 1 caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 1 (MOR 02610) y la región VL codificada por SEQ ID N° 3 (MOR 02610) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3

y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

5. Polipéptido de acuerdo la reivindicación 1 caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 17 (MOR 02616) y la región VL codificada por SEQ ID N° 19 (MOR 02616) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3

y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

6. Polipéptido de acuerdo la reivindicación 1

caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 y la región VL codificada por SEQ ID N° 27 (MOR 02619) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3

y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

7. Polipéptido de acuerdo la reivindicación 1 caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 29 (MOR 02622) y la región VL codificada por SEQ ID N° 31 (MOR 02622) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

8. Polipéptido de acuerdo la reivindicación 1 caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 33 y la región VL codificada por SEQ ID N° 35 (MOR 02715) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3

y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

9. Polipéptido de acuerdo la reivindicación 1 caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 37 (MOR 02718) y la región VL codificada por SEQ ID N° 39 (MOR 02718) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

10. Polipéptido caracterizado porque comprende

(a) una región VH

(i) codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 25 (MOR 02619) o SEQ ID N° 33 (MOR 02715) o al menos una región H-CDR1, H-CDR-2 y/o H-CDR3 de una de las regiones VH mencionadas o

(b) una región VL

codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 49 (MOR 03055), SEQ ID N° 51 (MOR 03066), SEQ ID N° 53 (MOR 03075), SEQ ID N° 55 (MOR 03069), SEQ ID N° 57 (MOR 03071), SEQ ID N° 59 (MOR 03064), SEQ ID N° 61 (MOR 03062), o al menos la región L-CDR3 de una de las regiones VL mencionadas.

11. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 (MOR 03055) y la región VL codificada por SEQ ID N° 49 (MOR 03055) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3

y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

12. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 (MOR 03066) y la región VL codificada por SEQ ID N° 51 (MOR 03066) o al menos una de sus

regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

13. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 (MOR 03075) y la región VL codificada por SEQ ID N° 53 (MOR 03075) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

14. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 (MOR 03069) y la región VL codificada por SEQ ID N° 55 (MOR 03069) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

15. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 25 (MOR 03071) y la región VL codificada por SEQ ID N° 57 (MOR 03071) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

16. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 10 caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 33 (MOR 03064) y la región VL codificada por SEQ ID N° 59 (MOR 03064) o al menos una de sus regiones H-CDR1,

H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

17. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 10 caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 33 (MOR 03062) y la región VL codificada por SEQ ID N° 61 (MOR 03062) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 y

las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

18. Polipéptido caracterizado porque comprende

(a) una región VH

codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 63 (MOR 03243), SEQ ID N° 67 (MOR 03245), SEQ ID N° 71 (MOR 03246), SEQ ID N° 75 (MOR 03251), SEQ ID N° 79 (MOR 03252), SEQ ID N° 81 (MOR 03253), SEQ ID N° 83 (MOR 03255), SEQ ID N° 85 (MOR 03257), SEQ ID N° 87 (MOR 03258) o al menos su región H-CDR2 o the H-CDR1, H-CDR2 y H-CDR3 regions from any de said VH regions,

y

(b) una región VL

codificada por una secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 65 (MOR 03243), SEQ ID N° 69 (MOR 03245), SEQ ID N° 73 (MOR 03246), SEQ ID N° 77 (MOR 03251), SEQ ID N° 89 (MOR 03258) o al menos la región L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 de una de las regiones VL mencionadas

19. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 63 y la región VR codificada por SEQ ID N° 65 (MOR 03243) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 y las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

20. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 67 y la región VR codificada por SEQ ID N° 69 (MOR 03245) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3 y las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

21. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 71 y la región VL codificada por SEQ ID N° 73 (MOR 03246) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3. y las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

22. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 75 y la región VL codificada por SEQ ID N° 77 (MOR 03251) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3. y las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

23. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 79 y la región VL codificada por SEQ ID N° 77 (MOR 03252) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3. y las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

24. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 81 y la región VL codificada por SEQ ID N° 77 (MOR 03253) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.y las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

25. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 83 y la región VL codificada por SEQ ID N° 77 (MOR 03255) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3.y las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

26. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 85 y la región VL codificada por SEQ ID N° 77 (MOR 03257) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3. y las regiones L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de esta región VL.

27. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque comprende la región VH codificada por SEQ ID N° 87 y la región VL codificada por SEQ ID N° 89 (MOR 03258) o al menos una de sus regiones H-CDR1, H-CDR2, H-CDR3, L-CDR1, L-CDR2 o L-CDR3. y L-CDR3 regions de esta región VL.

28. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27 en forma de un conjugado con un principio activo terapéutico.

29. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 28, caracterizado porque el principio activo terapéutico está seleccionado de agentes radio- y quimioterapéuticos.

30. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27 en forma de una proteína de fusión.

31. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 30 como proteína de fusión con una citoquina o como anticuerpo biespecífico.

32. Polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27 en forma de un conjugado con un grupo de marcación detectable por diagnóstico.

33. Polipéptido de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque el grupo de marcación detectable por diagnóstico está seleccionado de grupos de radiomarcación, RMN, colorantes, enzimáticos y fluorescentes.

34. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 31, así como vehículos, coadyuvantes y/o diluyentes farmacológicamente usuales.

35. Composición de acuerdo con la reivindicación 34 para la prevención o el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.

36. Composición de acuerdo con la reivindicación 34 ó 35 para la prevención o el tratamiento de cáncer.

37. Composición diagnóstica que comprende como reactivo diagnóstico un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27, 32 ó 33.

38. Composición de acuerdo con la reivindicación 37 para el diagnóstico de enfermedades hiperproliferativas o una predisposición a ellas.

39. Composición de acuerdo con la reivindicación 37 ó 38 para el diagnóstico del cáncer o una predisposición a él.

40. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 34 a 39 para aplicar en la medicina humana.

41. Ácido nucleico que codifica un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27 ó 30 y 31.

42. Ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 41 en unión operativa con una secuencia de control de expresión.

43. Vector, caracterizado porque contiene un ácido

nucleico de acuerdo con una de las reivindicaciones 41 y 42.

44. Célula, caracterizada porque se transforma con un ácido nucleico de acuerdo con una de las reivindicaciones 41 a 42 o un vector de acuerdo con la reivindicación 43.

45. Organismo no humano, caracterizado porque se transforma con un ácido nucleico de acuerdo con una de las reivindicaciones 41 a 42 o un vector de acuerdo con la reivindicación 43.

46. Procedimiento para la preparación de un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizado porque se cultiva una célula de acuerdo con la reivindicación 44 o un organismo no humano de acuerdo con la reivindicación 45 en condiciones en las que se produce la expresión del polipéptido y se obtiene el polipéptido expresado.

47. Uso de un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 31 para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades asociadas con ED-B.

48. Uso de acuerdo con la reivindicación 47 para preparar un medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer.

49. Uso de un polipéptido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27, 32 ó 33 para preparar un reactivo de detección para el diagnóstico de enfermedades asociadas

con ED-B o una predisposición a ellas.

50. Uso de acuerdo con la reivindicación 49 para preparar un reactivo de detección para el diagnóstico del cáncer o una predisposición a él.

Rbl.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

Bayer Schering Pharma AG
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Patents & Licensing
13. Nov. 2007
ON-BT ON
TP/TW
Frist: 9d

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN BERICHTS ZUR PATENTIERBARKEIT

(Regel 71.1 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)
53214AWO	09.11.2007

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/EP2005/012185 ✓	09.11.2005 ✓	

Anmelder
Bayer Schering Pharma AG

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.

2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.

3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. **ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Bericht zur Patentierbarkeit enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Wallentin, Marko Tel. +31 70 340-3991

Formblatt PCT/IPEA/416 (Januar 2004)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/IPEA/416
53214AWO		

Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Jahr)*
PCT/EP2005/012185	09.11.2005	

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
INV. C12N15/13

Anmelder
Bayer Schering Pharma AG

1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen
   a. ☒ *(an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt)* insgesamt 8 Blätter; dabei handelt es sich um
      ☒ Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).
      ☐ Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.
   b. ☐ *(nur an das Internationale Büro gesandt)* insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben) , der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).

4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

☒	Feld Nr. I	Grundlage des Berichts
☐	Feld Nr. II	Priorität
☐	Feld Nr. III	Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
☐	Feld Nr. IV	Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
☒	Feld Nr. V	Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
☐	Feld Nr. VI	Bestimmte angeführte Unterlagen
☐	Feld Nr. VII	Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
☒	Feld Nr. VIII	Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
2007-08-20	09.11.2007

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde
Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Bevollmächtigter Bediensteter
Bumb, Peter
Tel. +31 70 340-3036

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/012185

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.

☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache , bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:

- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
- ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
- ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a))

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt)*:

Beschreibung, Seiten

1-39 in der ursprünglich eingereichten Fassung

das Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten

1-49 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Sequenzlisten, Seiten

1-49 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-50 eingegangen am 20.08.2007 mit Schreiben vom 20.08.2007

Zeichnungen, Blätter

1-19 in der ursprünglich eingereichten Fassung

☒ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☒ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
   - ☐ Beschreibung: Seite
   - ☒ Ansprüche: Nr. 51-66
   - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
   - ☐ Sequenzprotokoll *(genaue Angaben)*:
   - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen *(genaue Angaben)*:

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigefügten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
   - ☐ Beschreibung: Seite
   - ☐ Ansprüche: Nr.
   - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
   - ☐ Sequenzprotokoll *(genaue Angaben)*:
   - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen *(genaue Angaben)*:

* *Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.*

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche 1-50
	Nein:	Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja:	Ansprüche
	Nein:	Ansprüche 1-50
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja:	Ansprüche: 1-50
	Nein:	Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

Fortsetzung von Feld Nr. I, Punkt 2:

1. Hinsichtlich der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bericht auf folgender Grundlage erstellt worden:

   a. Art des Materials

   ☒ Sequenzprotokoll

   ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll

   b. Form des Materials

   ☒ in Papierform

   ☒ in elektronischer Form

   c. Zeitpunkt der Einreichung

   ☒ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten

   ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in elektronischer Form eingereicht

   ☒ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche und/oder Prüfung eingereicht

   ☐ bei der Behörde als Änderung* eingegangen am

2. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, daß die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.

3. Zusätzliche Bemerkungen:

* *Wenn Feld Nr. I, Punkt 4 zutrifft, können das Protokoll und/oder die zugehörige(n) Tabelle(n, die Teil der Grundlage des Berichts sind, mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.*

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Neuheit

1.1 Die Kombinationen aus strukturellen Elementen, wie sie in den vorliegenden unabhängigen Ansprüchen 1, 10, 18 und somit auch in den darauf verweisenden Ansprüchen 2-9, 11-17, 19-50 definiert wurden, sind im Stand der Technik nicht bekannt. Der Gegenstand der Ansprüche 1-50 ist somit neu (Artikel 33(2) PCT).

2. Erfinderische Tätigkeit

2.1 Der Gegenstand der Ansprüche 1-27 spricht **weder** von immunspezifischer Bindung an ein Antigen, es ist noch nicht einmal von einem Antikörper die Rede, noch wird eine hemmende Wirkung gegen solch ein Antigen erwähnt.

Die besondere Epitopespezifität eines klassischen Antikörpers, und somit auch seine hemmende Aktivität, wird durch die exakte dreidimensionale Form seiner Antigen-bindenden Domäne bestimmt, und ist somit von 3 CDRs und 4 Framework-Regionen per VH- und per VL-Domäne abhängig. Selbiges gilt für seine Antigen-Affinität.

Die Internationale Vorläufige Prüfungsbehörde ist somit der Auffassung, dass der Gegenstand der Ansprüche 1-27, welcher lediglich 6 CDRs umfasst, **weder explizit** (durch z.B. funktionelle Limitierung) **noch implizit** (die komplete Struktur der Antigen-bindenden Domänen) ED-B bindende oder hemmende Antikörper beschreibt.

2.2 D1 wird weiterhin als nächstliegender Stand der Technik angesehen. D1 spricht von einer "Phage Display Strategie", welche zur Isolierung mehrerer funktionsblockierender Anti-ED-B-Fab-Fragmente (30-80 pM Affinität) führt. Während keine näheren Details zu der gewählten Methode genannt werden, ist die Wahl einer geeigneten Fab-Phagen-Bibliothek und der geeigneten Immunopanning-Bedingungen für den Fachmann als Routine zu betrachten, solange das Ziel-Antigen

und die gewünschten Eigenschaften der gepannten Antikörper vorgegeben sind. Die gewünschten Eigenschaften wurden faktisch in D1 als erreichbar demonstriert.

Selbige Phage Display Methode umgeht auch jedwede Bedenken in Bezug auf die geringe in vivo Immunogenizität der ED-B-Domäne (siehe Beschreibung, Seite 5, Zeilen 8-10).

2.3 Im Gegensatz zu D1 bezieht sich der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-27 lediglich auf den noch breiteren Gegenstand **genereller Polypeptide**, ohne funktionelle Limitierung. Die Bereitstellung weiterer Polypeptide, welche weder implizit noch explizit einen besonderen technischen Effekt erzielen, sowie die Bereitstellung weiterer funktionsblockierender Anti-ED-B-Antikörper nach Ansprüchen 1-27, welche keinen **unerwarteten** technischen Effekt erzielen beinhaltet keine erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

2.4 Ansprüche 28-50 fügen dem Gegenstand der Ansprüche 1-27 keinerlei Merkmale hinzu, welche über Standardmodifikation oder aus dem Stand der Technik offensichtliche Verwendungszwecke hinausgehen. Der Gegenstand der Ansprüche 28-50 erfüllt somit nicht die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT.

2.5 In Hinsicht auf den nächstliegenden Stand der Technik D1, ist das objektive technische Problem welches es zu lösen gilt somit in der Bereitstellung **verbesserter** oder vergleichbarer funktionsblockierender Anti-ED-B-Antikörper zu sehen (KD≤ 30 pM). Solche **Antikörper** umfassen implizit eine komplette VH und VL Region. MOR03252 und MOR03255 lösen dieses technische Problem (siehe Tabelle 3b). Die Existenz weiterer, vergleichbar effektiver Antikörper, bzw. ihre strukturellen Merkmale hätte vom Fachmann nicht vorausgesagt werden könne, während schlechter bindende Antikörper durchaus erwartet werden konnten.

Die Kombinationen aus SEQ ID NO.35 und 33 worin LCDR3 durch QSWDLSVHQV(MOR03252 und MOR03255) und HCDR2 durch VISNYSHIYYADSVKG (MOR03252) oder VISNRSSYIYYADSVKG (MOR03062) ersetzt werden beinhalten erfinderische Tätigkeit.

3. Gewerbliche Anwendbarkeit

3.1 Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 34-40, 47-50 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

Zu Punkt VIII
Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

4.1 Die folgenden Ausdrücke sind unklar (Artikel 6 PCT) und lassen den Leser im Unklaren über die technischen Merkmale auf welche sich bezogen wird:

"ED-B **assoziierte** Erkrankungen" (Ansprüche 47 & 49) (bezieht sich auf jedwede Art der Assoziierung, z.B. Überexpression, Unterexpression aber auch jedwede Erkrankung in der die ED-B Domäne exprimiert wird ("assoziiert/nachweisbar ist"), ohne dass sich die ED-B-Domäne am Krankheitsbild aktiv beteiligt; bezieht sich letztendlich auf den gewünschten, zu inhibierenden molekularen Mechanismus, verweist jedoch nicht auf eine klar erkennbare pathologische Erkrankung im Sinne des Artikels 6 PCT).

Europäisches Patentamt
GD 4 - Dienststelle Berlin
20. AUG. 2007
Anl.:
NACHTBRIEFKASTEN

Geänderte Ansprüche nach Art. 34 PCT

1.Polypeptid,
dadurch gekennzeichnet,
dass es
(a)eine VH-Region
kodiert von einer Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 1 (MOR 02610), SEQ ID NO. 17 (MOR 02616), SEQ ID NO. 25 (MOR 02619), SEQ ID NO. 29 (MOR 02622), SEQ ID NO. 33 (MOR 02715) oder SEQ ID NO. 37 (MOR 02718)
oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus einer der genannten VH Regionen,
und
(b)eine VL-Region
kodiert von einer Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 3 (MOR 02610), SEQ ID NO. 19 (MOR 02616), SEQ ID NO. 27 (MOR 02619), SEQ ID NO. 31 (MOR 02622), SEQ ID NO. 35 (MOR 02715) oder SEQ ID NO. 39 (MOR 02718)
oder die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus einer der genannten VL Regionen,

aufweist.

2.Polypeptid nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass es eine VL-Region aufweist, die kodiert ist von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 27 (MOR 02619) oder SEQ ID NO. 35 (MOR 02715),
oder die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus einer dieser VL Regionen aufweist.

3.Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass es eine VH-Region aufweist, die kodiert ist von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 25 (MOR 02619) oder SEQ ID NO. 33 (MOR 02715)
oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus einer dieser VH Regionen aufweist.

4.Polypeptid nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 1 (MOR 02610) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 3 (MOR 02610) aufweist,
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region

aufweist.

5.Polypeptid nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 17 (MOR 02616) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 19 (MOR 02616) aufweist,
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

6.Polypeptid nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 (MOR 02619) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 27 (MOR 02619) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

7.Polypeptid nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 29 (MOR 02622) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 31 (MOR 02622) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

8.Polypeptid nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 33 (MOR 02715) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 35 (MOR 02715) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

9.Polypeptid nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 37 (MOR 02718) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 39 (MOR 02718) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

10.Polypeptid,
dadurch gekennzeichnet,
dass es
(a)eine VH-Region
kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 25 (MOR 02619) oder SEQ ID NO. 33 (MOR 02715)
oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus einer der genannten VH Regionen,
und
(b)eine VL-Region
kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 49 (MOR 03055), SEQ ID NO. 51 (MOR 03066), SEQ ID NO. 53 (MOR 03075), SEQ ID NO. 55 (MOR 03069), SEQ ID NO. 57 (MOR 03071), SEQ ID NO. 59 (MOR 03064) oder SEQ ID NO. 61 (MOR 03062)
oder die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus einer der genannten VL Regionen,
aufweist.

11.Polypeptid nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 (MOR 03055) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 49 (MOR 03055) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

12.Polypeptid nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 (MOR 03066) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 51 (MOR 03066) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

13.Polypeptid nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 (MOR 03075) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 53 (MOR 03075) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

14.Polypeptid nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 (MOR 03069) und

die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 55 (MOR 03069) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

15.Polypeptid nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 25 (MOR 03071) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 57 (MOR 03071) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

16.Polypeptid nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 33 (MOR 03064) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 59 (MOR 03064) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

17.Polypeptid nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 33 (MOR 03062) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 61 (MOR 03062) aufweist
oder
die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

18.Polypeptid,
dadurch gekennzeichnet,
dass es
(a)eine VH-Region
kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 63 (MOR 03243), SEQ ID NO. 67 (MOR 03245), SEQ ID NO. 71 (MOR 03246), SEQ ID NO. 75 (MOR 03251), SEQ ID NO. 79 (MOR 03252), SEQ ID NO. 81 (MOR 03253), SEQ ID NO. 83 (MOR 03255), SEQ ID NO. 85 (MOR 03257) oder SEQ ID NO. 87 (MOR 03258)
oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus einer der genannten VH Regionen,
und
(b)eine VL-Region
kodiert von der Nukleinsäuresequenz SEQ ID NO. 65 (MOR 03243), SEQ ID NO. 69 (MOR 03245), SEQ ID NO. 73 (MOR 03246), SEQ

ID NO. 77 (MOR 03251) oder SEQ ID NO. 89 (MOR 03258) oder die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus einer der genannten VL Regionen,
aufweist.

19.Polypeptid nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 63 (MOR 03243) und die VR-Region kodiert von SEQ ID NO. 65 (MOR 03243) oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

20.Polypeptid nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 67 (MOR 03245) und die VR-Region kodiert von SEQ ID NO. 69 (MOR 03245) oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

21.Polypeptid nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 71 (MOR 03246) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 73 (MOR 03246) oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

22.Polypeptid nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 75 (MOR 03251) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03251) oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

23.Polypeptid nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 79 (MOR 03252) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03252) oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

24.Polypeptid nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 81 (MOR 03253) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03253) oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

25.Polypeptid nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 83 (MOR 03255) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03255) oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

26.Polypeptid nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 85 (MOR 03257) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 77 (MOR 03257) oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

27.Polypeptid nach Anspruch 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass es die VH-Region kodiert von SEQ ID NO. 87 (MOR 03258) und die VL-Region kodiert von SEQ ID NO. 89 (MOR 03258) oder die H-CDR1-, H-CDR2- und H-CDR3- Region aus dieser VH Region und die L-CDR1-, L-CDR2- und L-CDR3- Region aus dieser VL Region aufweist.

28. Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 27 in Form eines Konjugats mit einem therapeutischen Wirkstoff.

29.Polypeptid nach Anspruch 28,
dadurch gekennzeichnet,
dass der therapeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus Radio- und Chemotherapeutika.

30.Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 27 in Form eines Fusionsproteins.

31.Polypeptid nach Anspruch 30 als Fusionsprotein mit einem Cytokin oder als bispezifischer Antikörper.

32. Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 27 in Form eines Konjugats mit einer diagnostisch nachweisbaren Markierungsgruppe.

33. Polypeptid nach Anspruch 32,
dadurch gekennzeichnet,
dass die diagnostisch nachweisbare Markierungsgruppe ausgewählt ist aus Radio-, NMR-, Farbstoff-, Enzym- und Fluoreszenz-Markierungsgruppen.

34 Pharmazeutische Zusammensetzung,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie als Wirkstoff ein Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 31 sowie pharmakologisch übliche Träger, Hilfsstoffe oder/und Verdünnungsmittel enthält.

35. Zusammensetzung nach Anspruch 34 zur Prävention oder Behandlung von hyperproliferativen Erkrankungen.

36. Zusammensetzung nach Anspruch 34 oder 35 zur Prävention oder Behandlung von Krebs.

37. Diagnostische Zusammensetzung, welche als diagnostisches Reagenz ein Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 27, 32 oder 33 enthält.

38. Zusammensetzung nach Anspruch 37 zur Diagnose von hyperproliferativen Erkrankungen oder einer Prädisposition dafür.

39. Zusammensetzung nach Anspruch 37 oder 38 zur Diagnose von Krebs er einer Prädisposition davon.

40. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 34 bis 39 zur Anwendung in der Humanmedizin.

41 Nukleinsäure, die für ein Polypeptid nach einem der Ansprüche 1 bis 27 oder 30 bis 31 kodiert.

42. Nukleinsäure nach Anspruch 41 in operativer Verknüpfung mit einer Expressionskontrollsequenz

43. Vektor,
dadurch gekennzeichnet,
dass er eine Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 41 bis 42 enthält.

44. Zelle,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie mit einer Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 41 bis 42 oder einem Vektor nach Anspruch 43 transformiert ist.

45. Nicht-humaner Organismus,
dadurch gekennzeichnet,
dass er mit einer Nukleinsäure nach einem der Ansprüche 41 bis 42 oder einem Vektor nach Anspruch 43 transformiert ist.

46. Verfahren zur Herstellung eines Polypeptids nach einem der Ansprüche 1 bis 27,
dadurch gekennzeichnet,
dass man eine Zelle nach Anspruch 44 oder einen nicht-humanen Organismus nach Anspruch 45 unter Bedingungen kultiviert, bei denen eine Expression des Polypeptids erfolgt, und das exprimierte Polypeptid gewinnt.

47. Verwendung eines Polypeptids nach einem der Ansprüche 1 bis 31 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung von ED-B-assoziierten Erkrankungen.

48. Verwendung nach Anspruch 47 zur Prävention oder Behandlung von Krebs.

49. Verwendung eines Polypeptids nach einem der Ansprüche 1 bis 27, 32 oder 33 zur Herstellung eines Nachweisreagenz zur Diagnose von ED-B-assoziierten Erkrankungen oder einer Prädisposition dafür.

50. Verwendung nach Anspruch 49 zur Diagnose von Krebs oder einer Prädisposition dafür.

SCHERING

Schering AG

Oficina de Patentes Europea
P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk

Su referencia:	Su carta del:	Nuestra referencia (rogamos indicar en la respuesta):	Fecha:
		Dr. Brückner	21 jun 2006

Solicitud Internacional Nº: PCT/EP 2005/012185

Fecha de presentación: 09 de noviembre de 2005

Titulo: "***IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE BLOQUEADORES FUNCIONALES DE ANTICUERPOS ANTI-ED-B-FIBRONECTINA***

Nuestra referencia: 53214AWO

Solicitantes: Schering AG y Morphosys AG

Desistimiento de la reivindicación de prioridad según regla 90 *bis* .3a) AusOPCT.

Los solicitantes desisten de la única reivindicación de prioridad del 11 de julio de 2005 (11.07.2005) con la US-SN 60/697.565.

Rogamos tomar esto en consideración en los futuros cálculos de plazos.

Schering Aktiengesellschaft MorphoSys AG

(*Firmado*) (*Firmado*) (*Firmado*)

Dr. Brückner
Corporate Patents

Wölk
Corporate Patents

SCHERING

Europäisches Patentamt

P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk

Schering AG

E: Thomas.Brueckner@Schering.de
T: +49.30.468- 12515
+49.30.468- 11 11
F: +49.30.468- 12058

Ihre Zeichen	Ihre Nachricht vom	Unser Zeichen (bei Antwort angeben)	Datum
		Dr. Brückner/tw	21. Juni 2006

Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/012185

Anmeldetag: 09. November 2005

Titel: „IDENTIFIZIERUNG UND CHARAKTERISIERUNG VON FUNKTIONSBLOCKIERENDEN ANTI-ED-B-FIBRONEKTIN ANTIKÖRPERN"

Unser Zeichen: 53214AWO

Anmeldering: Schering AG Und MorphoSys AG

Zurücknahme des Prioritätsanspruchs nach Regel 90 bis .3a) AusfOPCT

Die Anmelderinnen nehmen den einzigen Prioritätsanspruch vom 11. Juli 2005 (11.07.2005) mit der US-SN 60/697,565 zurück.

Es wird gebeten, dieses bei der zukünftigen Fristenberechnung zu beachten.

Schering Aktiengesellschaft

Dr. Brückner
Corporate Patents

Wölk
Corporate Patents

MorphoSys AG

Postanschrift:
Schering AG
13342 Berlin
Für Besucher:
Müllerstr. 178, Berlin-Mitte
www.schering.de

Vorstand:
Hubertus Erlen (Vorsitzender)
Karin Dorrepaal
Ulrich Köstlin
Rainer Mattenklott
Marc Rubin
Jörg Spiekerkötter

Vorsitzender des Aufsichtsrats:
Giuseppe Vita

Sitz der Gesellschaft: Berlin
Handelsregister:
AG Charlottenburg 93 HRB 283

Commerzbank AG, Berlin
Konto-Nr. 108 700 600, BLZ 100 400 00
IBAN: DE72 1004 0000 0108 7006 00
BIC: COBADEFF
Deutsche Bank AG, Berlin
Konto-Nr. 2415 008, BLZ 100 700 00
IBAN: DE35 1007 0000 0241 5008 00
BIC: DEUTDEBB

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALEMANIA

Fecha de envío *(día/mes/año)*:

14 de septiembre de 2007 (14.09.2007)

Referencia del solicitante o del agente:

53214AWO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional Nº:

*PCT/EP 2005*012185*

Fecha de presentación *(día/mes/año)*:

09 de noviembre de 2005 (09.11.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

País de Nacionalidad: DE
País de Residencia: DE

Teléfono Nº:

Facsímil Nº:

Telex Nº:

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección:

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

País de Nacionalidad: DE
País de Residencia: DE

Teléfono Nº:

Facsímil Nº:

Telex Nº:

3. Otras observaciones, si son necesarias:

4. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional
☒ el Organismo del Examen Preliminar Internacional
☐ las Oficinas concernientes designadas
☒ las Oficinas concernientes seleccionadas
☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Genova 20, Suiza

Facsimil Nº: (41-22) 338. 70.80

Funcionario autorizado:

Aumaitre Chantal

e.mail: pct@wipo.int
Teléfono Nº: *(41-22) 338 74 11*

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2005/012185

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*: 14 September 2007 (14.09.2007)	
Applicant's or agent's file reference: 53214AWO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No.: PCT/EP2005/012185	International filing date *(day/month/year)*: 09 November 2005 (09.11.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address:
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality: DE
State of Residence: DE
Telephone No.: +49 30 468-14608
Facsimile No.: +49 30 468-12058
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Authorized officer:
Aumaitre Chantal
e-mail pt11.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 11

Form PCT/IB/306 (October 2005)

IDDYCU4B10

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALEMANIA

Fecha de envío *(día/mes/año)*:

14 de septiembre de 2007 (14.09.2007)

Referencia del solicitante o del agente:

53214AWO

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional Nº:

PCT/EP 2005/012185

Fecha de presentación *(día/mes/año)*:

09 de noviembre de 2005 (09.11.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y dirección:

PRASSLER, Josef
Sandstrasse 20
82110 Germering
Alemania

País de Nacionalidad: DE

País de Residencia: DE

Teléfono Nº:

Facsímil Nº:

Telex Nº:

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y dirección:

PRASSLER, Josef
Krieger Strasse 6a
82110 Germering
Alemania

País de Nacionalidad: DE

País de Residencia: DE

Teléfono Nº:

Facsímil Nº:

Telex Nº:

3. Otras observaciones, si son necesarias:

La indicación de un nuevo domicilio del solicitante/inventor de la demanda ha sido considerada como un requisito para registrar un cambio según la regla 92*bis*. En caso de discrepancia, la Oficina Internacional debe ser informada inmediatamente.

5. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora
☐ el Organismo de Búsqueda Internacional
☒ el Organismo del Examen Preliminar Internacional
☐ las Oficinas concernientes designadas
☒ las Oficinas concernientes seleccionadas
☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Suiza

Facsímil Nº: (41-22) 338. 70.660

Funcionario autorizado:

Aumaitre Chantal
E.MAIL: PCT@WIPO.INT
Teléfono Nº: *(41-22) 338 74 11*

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2005/012185

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)* 14 September 2007 (14.09.2007)	
Applicant's or agent's file reference 53214AWO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/012185	International filing date *(day/month/year)* 09 November 2005 (09.11.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
PRASSLER, Josef Sandstrasse 20 82110 Germering Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
PRASSLER, Josef Krieger Strasse 8a 82110 Germering Germany	DE	DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
The indication of a new address of the Applicant/Inventor on the Demand has been considered as a request for recording a change under Rule 92bis. In case of disagreement, the International Bureau should be notified immediately.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☒ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 80	Authorized officer Aumaitre Chantal e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11

Form PCT/IB/306 (October 2005) I/DDYCSDOK0

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/012185

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C12N15/13 C12N15/70 C12N5/10 C07K14/00 C07K16/30
C07K16/46 C07K19/00 G01N33/53 G01N33/563 G01N33/574
A61K39/395 A61K47/48 A01K67/00 A61P35/00

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)
C12N C07K G01N A61K A61P

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
X	*MENRD A ET AL.: 'Molecular and functional characterization of ED-B fibronectin selective function blocking antibodies and the evaluation of phage angiomics for target identification and validation'* *HUMAN ANTIBODIES* *vol. 12, Nº1-2, 2004 página 33* *XP008063389* *& IITH INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN ANTIBODIES AND HYBRIDOMAS; DUBLIN, IRELAND; OCTOBER 06-08, 2004* *ISSN: 1093-2607* *todo el documento*	*1-8* *50-52* *57-64*
Y		*9-49* *53-56* *65,66*

----///----

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

Categorías particulares indicadas en publicaciones
"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante
"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional
"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)
"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones
"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada
"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
30 de mayo de 2006	*21.06.2006*

Nombre y Código Postal de ISA	Funcionario Apoderado
European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	*Bumb, P*

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/012185

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
Y	EBBINGHAUS C ET AL.: "Diagnostic and therapeutic applications of recombinant antibodies: Targeting the extradomain B of fibronectin, a marker of tumor angiogenesis" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN 2004, NETHERLANDS vol. 10, Nº 13, 2004, pp. 1537-1549 XP008063359 ISSN: 1381-6128 página 1540, columna 1547	44-46 48,49 53-56 65-66
Y	MENRAD A ET AL.: "ED-B FIBRONECTIN AS A TARGET FOR ANTIBODY-BASED CANCER TREATMENTS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS, ASHLEY PUBLICATIONS, LONDON, GB vol. 9, Nº 3, junio 2005 (2005-06), pp. 491-500 XP009052148 ISSN: 1472-8222 todo el documento	44-46 48,49 53-56 65-66
Y	US 2002/049247 A1 (CHEN JAMES C) 25 de abril de 2002 (2002-04.25) párrafo [0044]	47
Y	WO 99/58570 A (EIDGENOESSISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE ZUERICH) 18 de noviembre de 1999 (1999.11.18) ejemplos 1, 2	9-43
A	WO 02/20563 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; REDLITZ, ALEXANDER; KOPPITZ, MARCUS; EGNE) 14 de marzo de 2002 (2002.03.14) pp. 18-39	
A	FATORUSSO ROBERTO ET AL.: "NMR structure of the human oncofoetal fibronectin ED-B domain, a specific marker for angiogenesis" STRUCTURE (LONDON), vol. 7, Nº 4; 15 de abril de1999/(1999.04.15), pp. 381-390 XP002378221 ISSN: 0969-2126 todo el documento XP002378221 ISSN: 0969-2126 todo el documento	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional: PCT/EP 2005/012185

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
US 2002049247 A1	25.04.2002	US 2006088530 A1	2027.04.2006
WO 9958570 A	18.11.1999	AT 301676 T	15.08.2005
		AU 759207 B2	10.04.2003
		AU 4039899 A	29.11.1999
		BG 105030 A	28.09.2001
		BR 9910394 A	09.01.2001
		CA 2333833 A1	18.11.1999
		CN 1303393 A	11.07.2001
		DE 69926630 D1	15.09.2005
		DE 69926630 T2	25.05.2006
		DK 1084145 T3	19.12.2005
		EA 5685 B1	28.04.2005
		EE .200000802 A	17.06.2002
		EP 1084145 A2	21.03.2001
		ES 2247802 T3	01.03.2006
		HU 0102992 A2	28.11.2001
		JP 2002514405 T	21.05.2002
		NO 20005694 A	10.01.2001
		NZ 508600 A	28.03.2003
		'L 345845 A1	14.01.2002
		SK 16792000 A3	10.05.2001
		TR 200003317 T2	23.07.2001
WO 0220563 A	14.03.2002	AU 1218202 A	22.03.2002
		BG 107614 A	31.12.2003
		BR 0113737 A	25.02.2004
		CA 2421783 A1	14.03.2002
		CB 1487953 A	07.04.2004
		EE 200300092 A	15.06.2005
		EP 1381629 A2	21.01.2004
		HR 20030263 A2	31.10.2005
		HU 0300935 A2	29.12.2003
		JP 2004529848 T	30.09.2004
		NO 20031033 A	07.05.2003
		NZ 524342 A	30.09.2005
		'L 364358 A1	13.12.2004
		SK 2882003 A3	05.08.2003
		US 2002197700 A1	26.12.2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012185

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12N15/13 C12N15/70 C12N5/10 C07K14/00 C07K16/30
C07K16/46 C07K19/00 G01N33/53 G01N33/563 G01N33/574
A61K39/395 A61K47/48 A01K67/00 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12N C07K G01N A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MENRAD A ET AL: "Molecular and functional characterization of ED-B fibronectin selective function blocking antibodies and the evaluation of phage angiomics for target identification and validation" HUMAN ANTIBODIES, vol. 13, no. 1-2, 2004, page 33, XP008063389 & 11TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN ANTIBODIES AND HYBRIDOMAS; DUBLIN, IRELAND; OCTOBER 06-08, 2004 ISSN: 1093-2607 the whole document	1-8, 50-52, 57-64
Y		9-49, 53-56, 65,66

-/--

[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
30 May 2006	21/06/2006

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, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bumb, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2005/012185

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EBBINGHAUS C ET AL: "Diagnostic and therapeutic applications of recombinant antibodies: Targeting the extra-domain B of fibronectin, a marker of tumor angiogenesis" CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN 2004 NETHERLANDS, vol. 10, no. 13, 2004, pages 1537-1549, XP008063359 ISSN: 1381-6128 page 1540, column 1547	44-46, 48,49, 53-56, 65,66
Y	MENRAD A ET AL: "ED-B FIBRONECTIN AS A TARGET FOR ANTIBODY-BASED CANCER TREATMENTS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS, ASHLEY PUBLICATIONS, LONDON, GB, vol. 9, no. 3, June 2005 (2005-06), pages 491-500, XP009052148 ISSN: 1472-8222 the whole document	44-46, 48,49, 53-56, 65,66
Y	US 2002/049247 A1 (CHEN JAMES C) 25 April 2002 (2002-04-25) paragraph [0044]	47
Y	WO 99/58570 A (EIDGENOESSISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE ZUERICH) 18 November 1999 (1999-11-18) examples 1,2	9-43
A	WO 02/20563 A (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; REDLITZ, ALEXANDER; KOPPITZ, MARCUS; EGNE) 14 March 2002 (2002-03-14) pages 18-39	
A	FATTORUSSO ROBERTO ET AL: "NMR structure of the human oncofoetal fibronectin ED-B domain, a specific marker for angiogenesis" STRUCTURE (LONDON), vol. 7, no. 4, 15 April 1999 (1999-04-15), pages 381-390, XP002378221 ISSN: 0969-2126 the whole document	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/012185

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002049247 A1	25-04-2002	US 2006088530 A1	27-04-2006
WO 9958570 A	18-11-1999	AT 301676 T	15-08-2005
		AU 759207 B2	10-04-2003
		AU 4039899 A	29-11-1999
		BG 105030 A	28-09-2001
		BR 9910394 A	09-01-2001
		CA 2333833 A1	18-11-1999
		CN 1303393 A	11-07-2001
		DE 69926630 D1	15-09-2005
		DE 69926630 T2	24-05-2006
		DK 1084145 T3	19-12-2005
		EA 5685 B1	28-04-2005
		EE 200000802 A	17-06-2002
		EP 1084145 A2	21-03-2001
		ES 2247802 T3	01-03-2006
		HU 0102992 A2	28-11-2001
		JP 2002514405 T	21-05-2002
		NO 20005694 A	10-01-2001
		NZ 508600 A	28-03-2003
		PL 345845 A1	14-01-2002
		SK 16792000 A3	10-05-2001
		TR 200003317 T2	23-07-2001
WO 0220563 A	14-03-2002	AU 1218202 A	22-03-2002
		BG 107614 A	31-12-2003
		BR 0113737 A	25-02-2004
		CA 2421783 A1	14-03-2002
		CN 1487953 A	07-04-2004
		EE 200300092 A	15-06-2005
		EP 1381629 A2	21-01-2004
		HR 20030263 A2	31-10-2005
		HU 0300935 A2	29-12-2003
		JP 2004529848 T	30-09-2004
		NO 20031033 A	07-05-2003
		NZ 524342 A	30-09-2005
		PL 364358 A1	13-12-2004
		SK 2882003 A3	05-08-2003
		US 2002197700 A1	26-12-2002

322

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

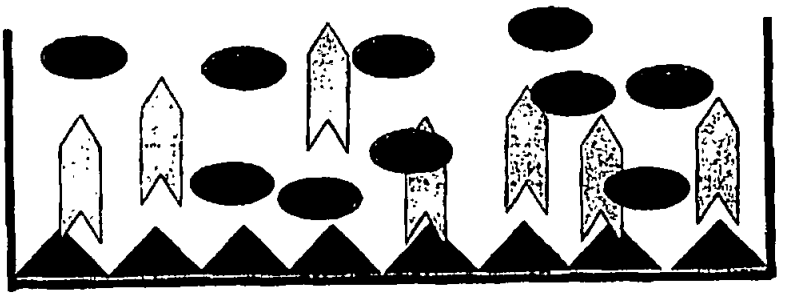
Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☑ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

323

Figure 1

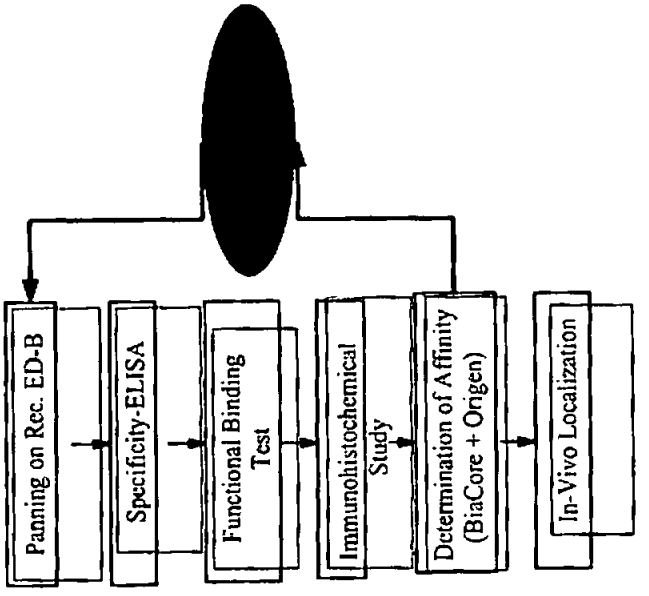


BEST AVAILABLE COPY

FEB 03 2006
PATENT & TRADEMARK OFFICE

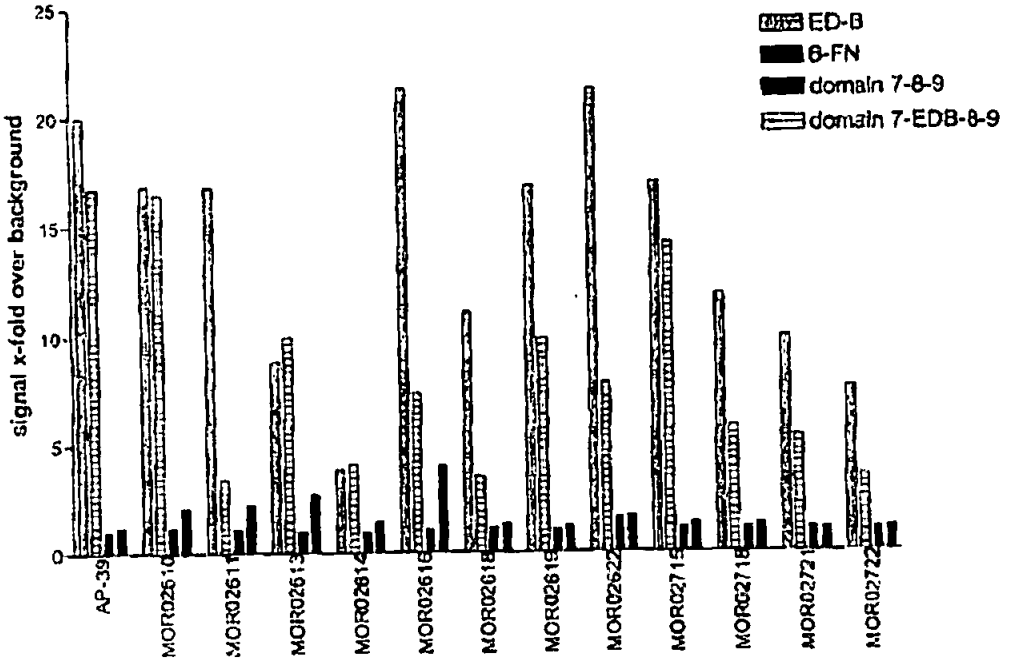
324

Figure 2



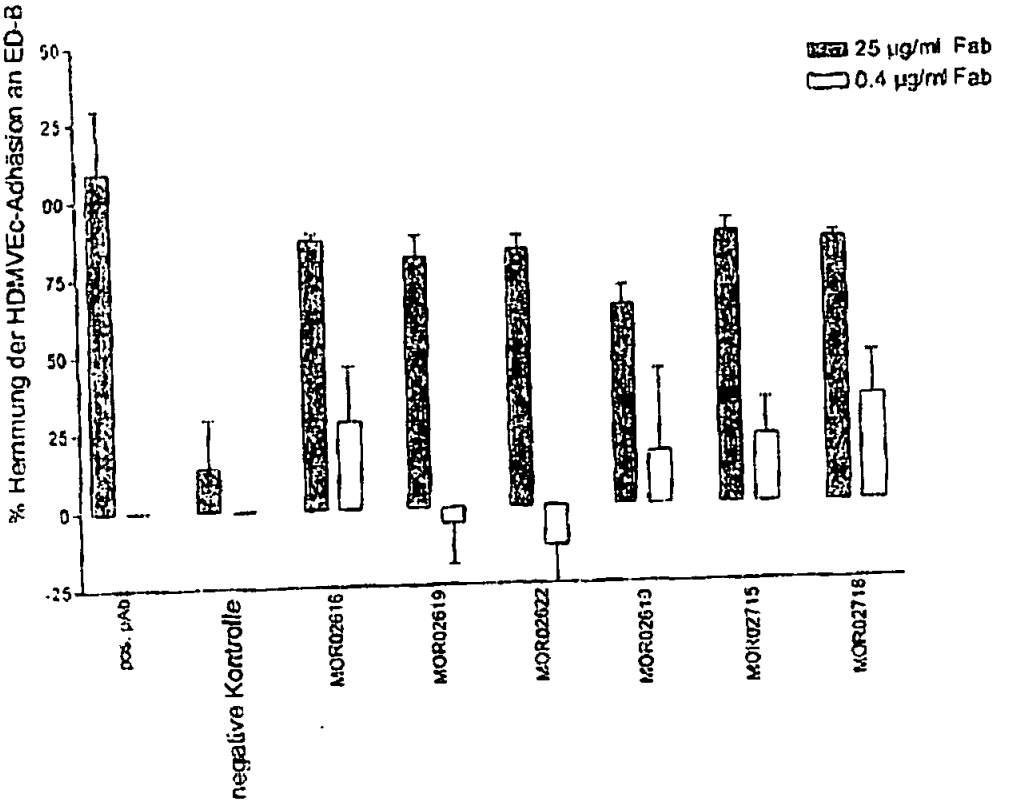
328

Figure 3


ED-B
6-FN
domain 7-8-9
domain 7-EDB-8-9
signal x-fold over background
25
20
15
10
5
0
AP-39
MOR02610
MOR02611
MOR02613
MOR02614
MOR02616
MOR02618
MOR02619
MOR02622
MOR02715
MOR02718
MOR02721
MOR02722

326

Figure 4



[Key to Figure 4:]

% Hemmung der HDMVEc-Adhäsion an ED-B = % Inhibition of the HDMVEc Adhesion to ED-B

negative Kontrolle = Negative control

Figure 5A



Figure 5B



328

Figure 5C

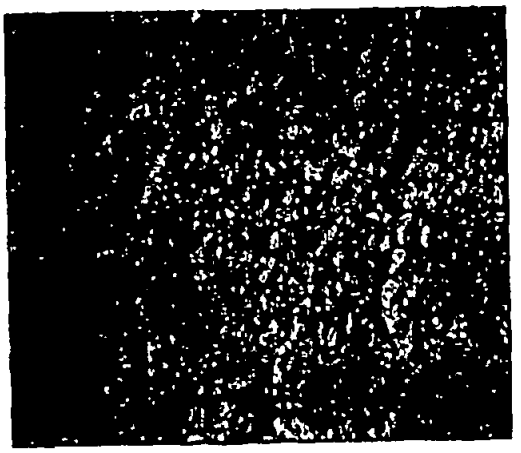


Figure 5D

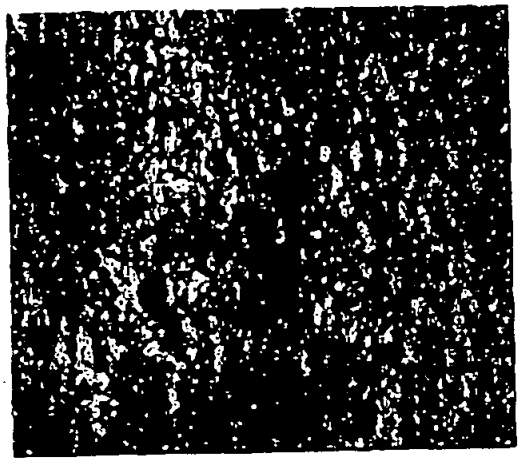


Figure 6

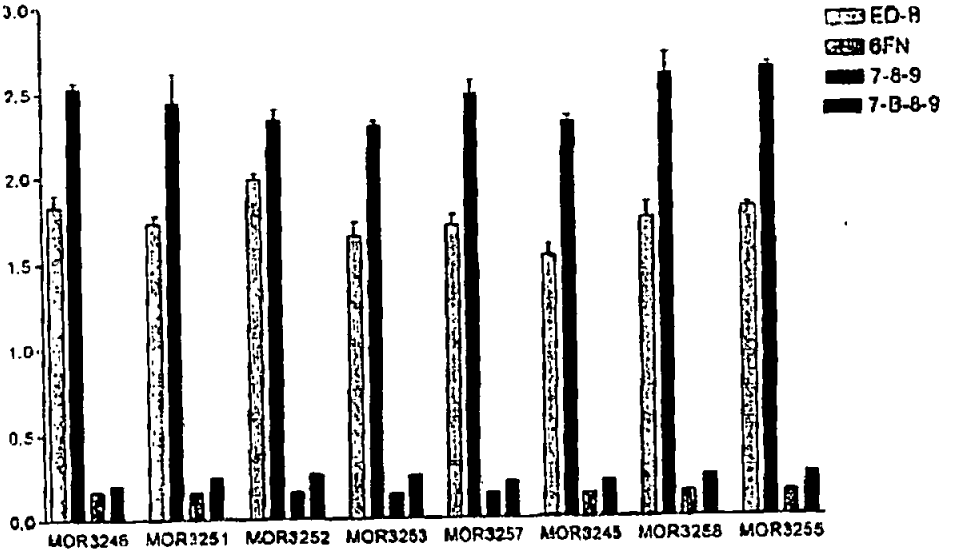

3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ED-B
6FN
7-8-9
7-B-8-9
MOR3246
MOR3251
MOR3252
MOR3253
MOR3257
MOR3245
MOR3258
MOR3255

Figure 7





BEST AVAILABLE COPY

Figure 8

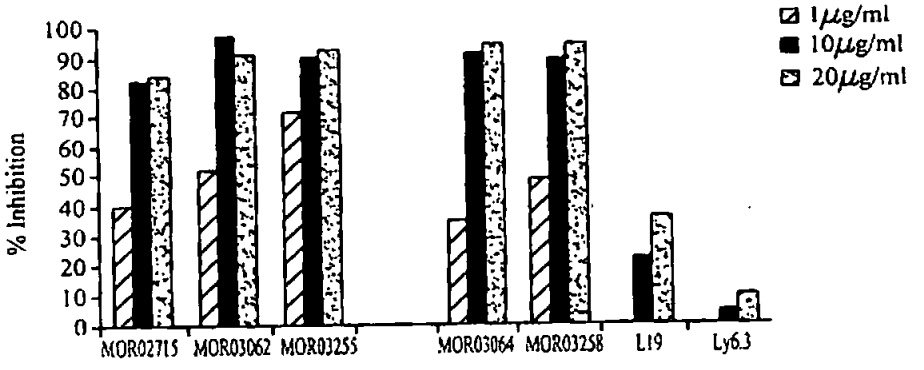
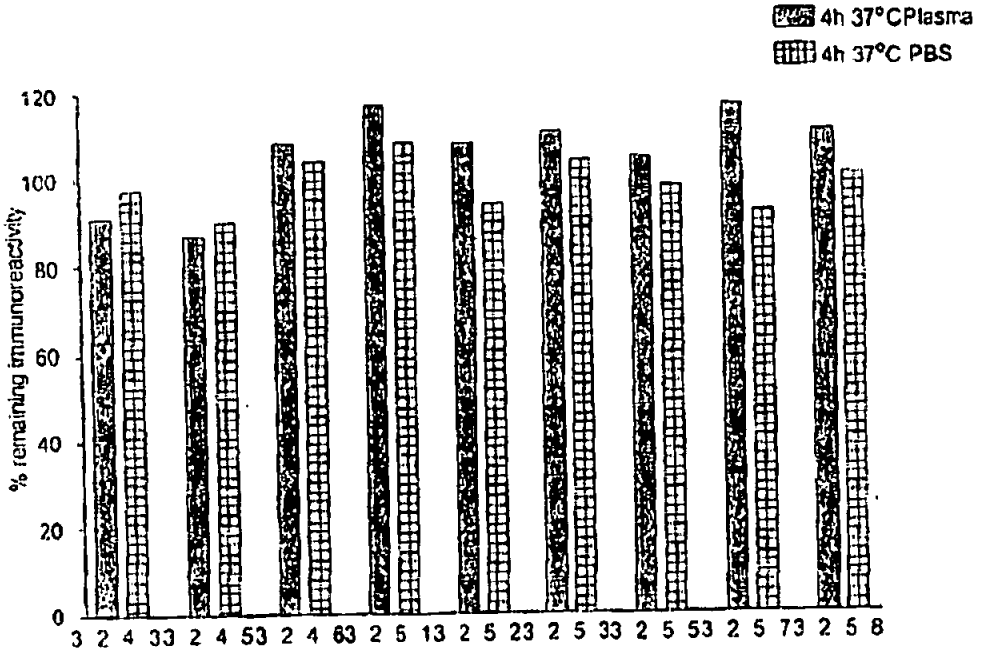
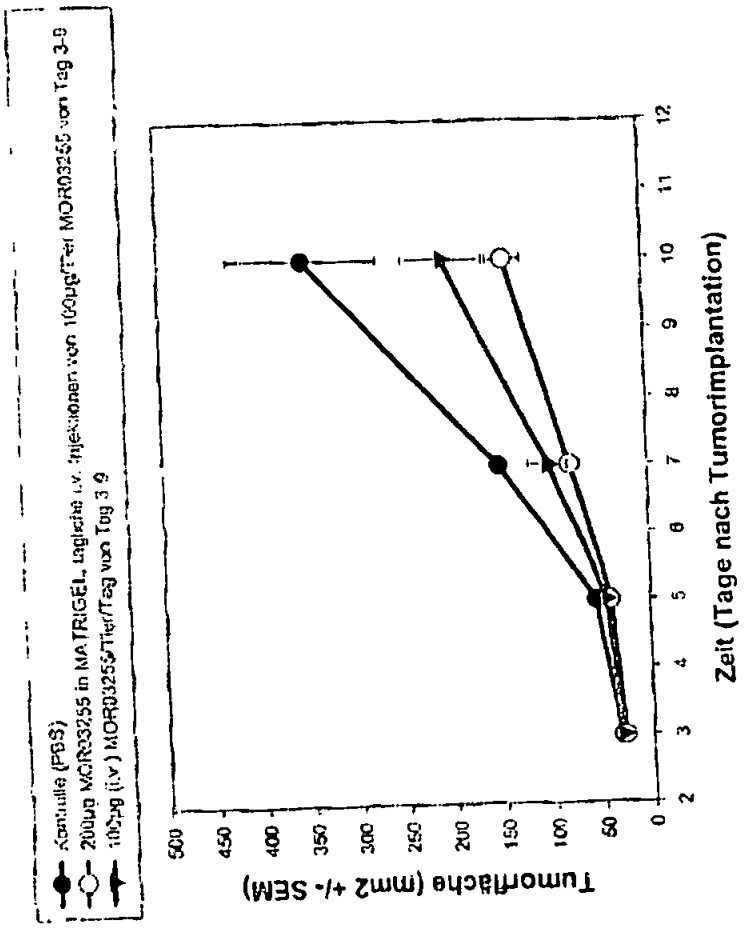


Figure 9


4h 37°CPlasma
4h 37°C PBS
% remaining immunoreactivity
120
100
80
60
40
20
0
3 2 4 33 2 4 53 2 4 63 2 5 13 2 5 23 2 5 33 2 5 53 2 5 73 2 5 8

33

Figure 10



[Key to Figure 10:]

Kontrolle = Control
200µg MOR03255 in MATRIGEL; tägliche i.v. Injektionen von 100µg/Tier
MOR03255 von Tag 3-9 = 200 µg of MOR03255 in MATRIGEL; Daily I.V. Injections of 100 µg/Animal of MOR03255 of Days 3-9
100µg (i.v.)MOR03255/Tier/Tag von Tag 3-9 = 100 µg (I.V.) of MOR03255/Animal/Day of Days 3-9
Tumorfläche = Tumor Surface Area
Zeit (Tage nach Tumorimplantation) = Time (Days After Tumor Implant)

Figur 11

Stammklone

MOR02610:
VH VH 1B
caggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtgagctgcaaagcc
tccggatatacctttactggttttatattaattgggtccgccaagcccctgggcagggtctcgagtggatg
ggctggatcaatccgtattctggcaatacgcgttacgcgcagaagtttcagggccgggtgaccatgacccgt
gataccagcattagcaccgcgtatatggaactgagcagcctgcgtagcgaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttctcctgtttatlataagtatgattattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcggcaacattggtattaattttgtgaattggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttataagaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccagtcttatgataagacttct
tctacttatgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02611:
VH VH 1B
caggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtgagctgcaaagcc
tccggatatacctttttctggttcttatatgcattgggtccgccaagcccctgggcagggtctcgagtggatg
ggcattatcaatccggcttctggcaagacgctttacgcgcagaagtttcagggcgggtgaccatgacccgt
gataccagcattagcaccgcgtatatggaactgagcagcctgcgtagcgaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtggtctttattatcgttttgcttcttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatattggtggttatcattctgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttatcgttctaatcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacaccgcg
agcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgcgctgctgctactggtggttgg
gtgtttggcggcggcacgaa t ttaaccgttcttggccag

Anmerkung: in VL Mutation an nt 309 (G-->T)

MOR02613:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttctaattatactatgacttgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctttatcattggttctggtagcaatacctcttatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttatgttaatggttttgatatttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatgttggtgtttattattatgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgattctaagcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagacttatgctaagaag
gattattctcttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02614:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttaataataattggatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctttatctctggttctggtagccatacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtgcttatgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttttaattatgtgaattggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttatggtaattctaagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgcgctatgttttctcctgagggt
gtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02616:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcgtaataatgctatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgctatctcttcttctggtagcggtacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtgttattgttctttttgattattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL kappa3a
gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgtctccgggcgaacgtgcgaccctgagctgcaga
gcgagccagaatgttcgttctaatctggctlggtaccagcagaaaccaggtcaagcaccgcgtctattaatt
tatggtgcttctaatcgtgcaactggggtcccggcgcgttttagcggctctggatccggcacggatttttacc
ctgaccattagcagcctggaacctgaagactttgcggtttattattgccttcagaagtactctattcctttt
acctttggccagggtacgaaagttgaaattaaaacgtacg

MOR02618:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttaataattatggtatgacttgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctctatctatggttatggtagcaatacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaattattgggttttgcttattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda3
gatatcgaactgacccagccgccttcagtgagcgttgcaccaggtcagaccgcgcgtatctcgtgtagcggc
gataatattcctggtaagtctgttcattggtaccagcagaaacccgggcaggcgccagttcttgtgatttat
ggtaagatgaatcgtcctcaggcatcccggaacgctttagcggatccaacagcggcaacaccgcgaccctg
accattagcggcactcaggcggaagacgaagcggattattattgccagtcttatgataatttaatgattct
gttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02619:
VH VH 4a_3a
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatttcttcttattattggtcttggattcgccaggcccctgggaagggtctcgagtggatt
ggcatcggtcattggggctctacccagtataatccgagcctgaaaggccgggtgaccattagcgttgatact
tcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgt
ttttttgatgttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatggtgcttct
actggtgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02622:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttctaattatgctatgacttgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcggtatctcttacaagtctagctctacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtggtcttgttacttttgataattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtacttataatttgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaacttt
atgatttatcgtgtttctaatcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgctcttcttggactcattct
tttactgattatgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02715:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatctcttcttctggtagctatatctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaacttt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccaggcttgggataatcag
ggtatgaagtatgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02718:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttaattctaatgctatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctttatctctggttctggtagctctacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtggttggttttttgctcattggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL kappa3_3a
gatatcgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgtctccgggcgaacgtgcgaccctgagctgcaga
gcgagccagtctggtcgtggtaatctggcttggtaccagcagaaaccaggtcaagcaccgcgtctattaatt
tatgatgcttctaatcgtgcaactggggtcccggcgcgttttagcggctctggatccggcacggattttacc
ctgaccattagcagcctggaacctgaagactttgcggtttattattgctttcagtattcttctgttcctctt
acctttggccagggtacgaaagttgaaattaaacgtacg

MOR02721:
VH VH 5
caggtgcaattggttcagagcggcgcggaagtgaaaaaaccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaaaggt
tccggatattccttttacttcttattatattaattgggtgcgccagatgcctgggaagggtctcgagtggatg
ggcattatctatccgtctactagccgtaccatttattctccgagctttcagggccaggtgaccattagcgcg
gataaaagcattagcaccgcgtatcttcaatggagcagcctgaaagcgagcgatacggccatgtattattgc
gcgcgttatcatggtgcttttttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctcattctgtgtattggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttatcgtaattctgagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggcttatactactggttct
attgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02722:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttctaatgctattcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agctctatctctggttctggtagcaatacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttttattgcttcttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL kappa2
gatatcgtgatgacccagagcccactgagcctgccagtgactccgggcgagcctgcgagcattagctgcaga
agcagccaaagcctggttcattctaatggctatactgatctgaattggtaccttcaaaaaccaggtcaaagc
ccgcagctattaatttatcttggttcttatcgtgccagtggggtcccggatcgttttagcggctctggatcc
ggcaccgattttaccctgaaaattagccgtgtggaagctgaagacgtgggcgtgtattattgccagcagtat
tctaattttccttttaccttggccagggtacgaaagttgaaattaaacgtacg

Erste Maturierung: LCDR3 Maturation

Derivate von MOR02619:

VH: alle Fabs:
VH4_3a
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatttcttcttattattggtcttggattcgccaggcccctgggaagggtctcgagtggatt
ggcatcggtcattggggctctacccagtataatccgagcctgaaaggccgggtgaccattagcgttgatact
tcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgt
ttttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL:
MOR03055:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggcttggactcgtgctcat
cgttatcctgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03066:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgctcttcttatgatactcaggtt
actcgtgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03075:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatcctcgttct
tttactgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03069:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgctggactggtatgtcttatcat
tttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03071:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccttgcttatattcagtctaag
ggtcatgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

Derivate von MOR02715:

VH: alle Fabs:
VH3_3a
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatctcttcttctggtagctatatctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL:
MOR03064:
Vlambda2_3
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatcttctt
gctccttctgttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03062:
Vlambda2_3
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatctttct
gttcatcaggttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

2. Maturierung: HCDR2

Derivate von MOR03055:
MOR03243 VH VH4_3a
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatttcttcttattattggtcttggattcgccaggccccctgggaagggtctcgagtggatt
ggcgagattcatcgtggtggttatactcagtataatccttctcttaagtctcgggtcaccattagcgttgat
acttcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggcggcggatacggccgtgtattattgcgcg
cgttttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccaggcttggactcgtgctcat
cgttatcctgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

Derivate von MOR03069:
MOR03245 VH VH4_3a
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatttcttcttattattggtcttggattcgccaggccccctgggaagggtctcgagtggatt
ggcgttattcataagtggggttttactaattataatccttctcttaagtctcgggtcaccattagcgttgat
acttcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggcggcggatacggccgtgtattattgcgcg
cgttttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgctggactggtatgtcttatcat
tttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

Derivate von MOR03075:
MOR03246 VH VH4_3a
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccgggcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggaggcagcatttcttcttattattggtcttggattcgccaggccccctgggaagggtctcgagtggatt
ggctatattcataagtatggttggactaagtataatccttctcttaagtctcgggtcaccattagcgttgat
acttcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgacggcggcggatacggccgtgtattattgcgcg
cgttttttgatgtttggggc
caaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
atttattctaataataagcgtccctcaggcgtgccggatcgttttagcggatccaaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatcctcgttct
tttactgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

Anmerkung: VH4_3a Sequenzen wurden in FR2 von HuCAL GOLD zu Fab2 unter Verwendung einer Fab2 Maturierungs-Kassette rückmutiert

Derivate von MOR03062:

MOR03251 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaatatgtcttatactatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3

gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatctttct
gttcatcaggttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03252 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaattattcttggcatatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3 wie 3251

MOR03253 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaatatgggttttgagatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3 wie 3251

MOR03255 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaatcgttcttcttatatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3 wie 3251

MOR03257 VH VH3_3

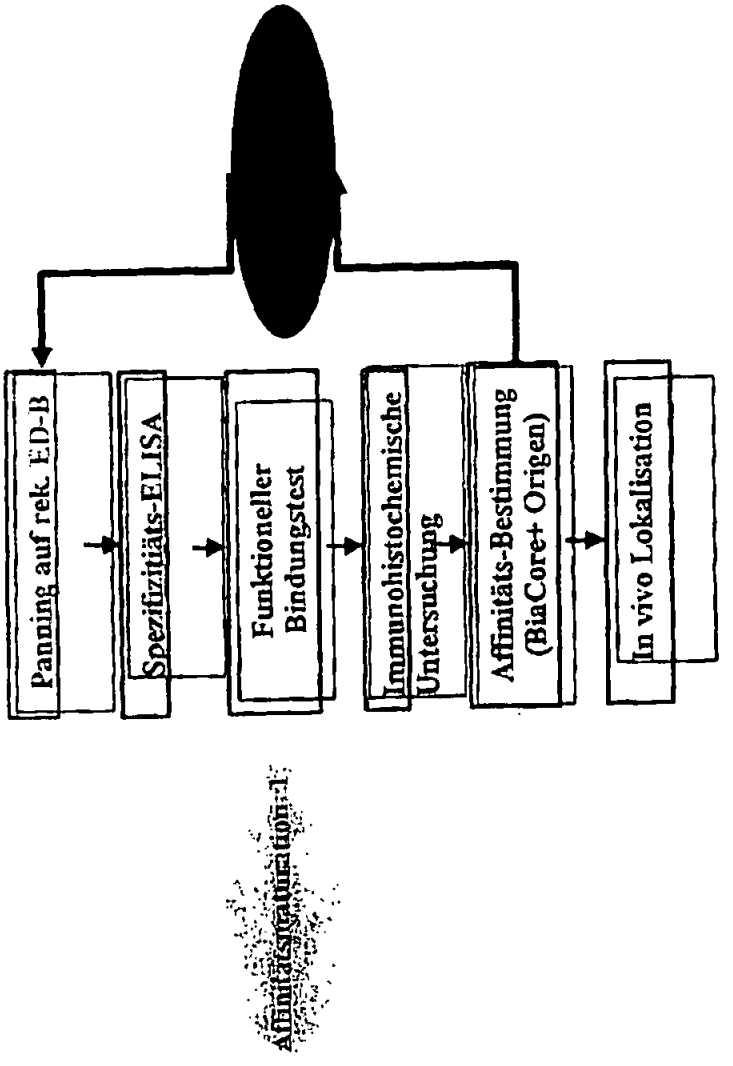
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaatcgtggtaattatatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3 wie 3251

Derivate von MOR03075:
MOR03258 VH VH3_3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttcttcttatggtatgcattgggtgcgccaagccccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatttctaatcagtctaattatatatttattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttcacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggttttgatgtttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL Vlambda2_3
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcaccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgttttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtcttgggatcttctt
gctccttctgttgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

Figure 2



[Key to Figure 2:]

Affinitätsmaturation 1 = Affinity Maturation 1
Panning auf rek. ED-B = Panning on Rec. ED-B
Spezifizitäts-ELISA = Specificity-ELISA
Funktioneller Bindungstest = Functional Binding Test
Immunohistochemische Untersuchung = Immunohistochemical Study
Affinitäts-Bestimmung = Determination of Affinity
In vivo Lokalisation = In-Vivo Localization

Figure 8

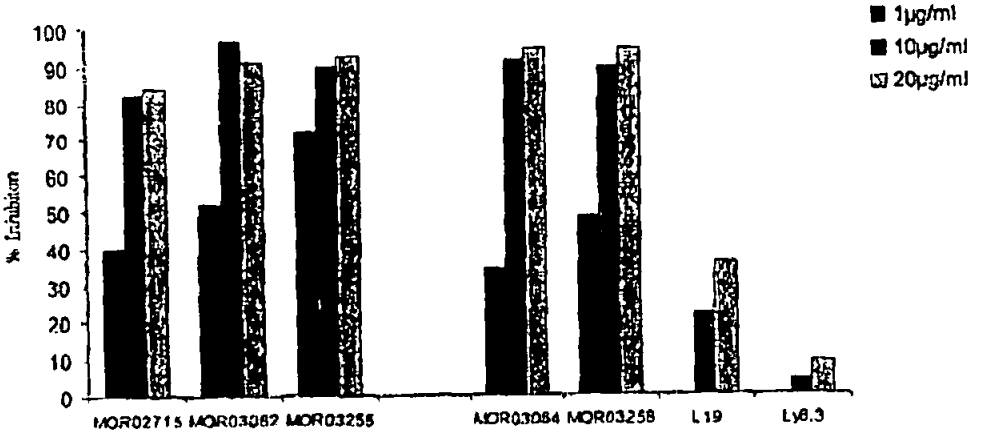

1µg/ml
10µg/ml
20µg/ml
% Inhibition
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
MOR02715
MOR03082
MOR03255
MOR03084
MOR03258
L19
Ly6.3

Figure 11

Parent Clone

MOR02610
VH VH 1B
caggtgcaattggttcagcggcggcgcggaagtgaaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtgagctgcaaagcc
tccggatataccttcactggttttatattaattgggtccgccaagcccctgggcagggtctcgagtggatg
ggctggatcaatccgtatttatggcaatacgcgttacgcgcagaagttcagggcgcgggtgaccatgaccgcg
gatmccgcgattgcaccgcgtatatggaactgagcagcctgcgtagcgaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttcttccgtttattatgaagtatgattattgggccaaggcaccctggtcacggttagctca

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgcaccaggtcgcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcggcaacattggtattaattttgtgcattggtaccagcagttgcccgggacggcgcgaaacttctg
attatgatgatagtaagcgtcccttcaggcgtgcgcgatcgtttagcggatccaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacggtcctgcaaagcgaagccgacgcggattattattgccagtcttatgatgaagacttct
tctacttatgtgtttggcggcggcacgaagttaccgttcttggccag

MOR02611:
VH VH 1B
caggtgcaattggttcagcggcggcgcggaagtgaaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtgagctgcaaagcc
tccggatataccttttctggttctatatgcattgggtccgccaagcccctgggcagggtctcgagtggatg
ggcattatcgatccggatctggcaatacgcgtttacgcgcagaagttcagggcgcgggtgaccatgaccgcg
gataccgcgattagcaccgcgtatatggaactgagcagcctgcgtagcgaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtggtcttttattatcgttttggctttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

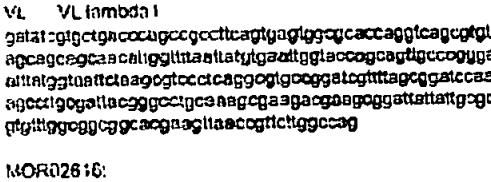
VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccgcgtttcagtgcgcgggtcttaccaggtcagcgcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatgttggtggttatcattctgtgtctttggtaccagcagcatcccgggaaggcgcccgaaact
atgattatgatgtctaatcgtccctcaggcgtgagcaaccgtttagcggatccaaaagcggcaacaccgcg
agccctgaccattagcgggctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccagtcttatgatggtttgg
gtgtttggcggcggcacgaa t tttaacgtttttggccag

Note: In VL mutation at nt 309

MOR02613:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaagcggcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttttctaattatactatgacttgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agtttatcattggttctggtagcaatacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttccgcg
gatagcattgaaaacacccttatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttatgttaatggtttgatattgggccaaggcaccctggtgacggttagctca

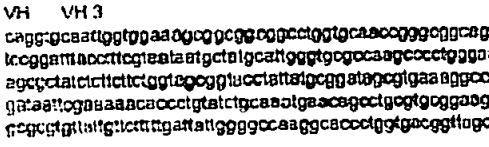
MOR02614
VH VH 3
caggtgcaattggtggaagcggcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttaatgattatgcaatgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agtttatcttggttctggtagcaatacctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttccgct
gatagcattgaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtgcttatgatgtttgggcgcaacgcgcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda1

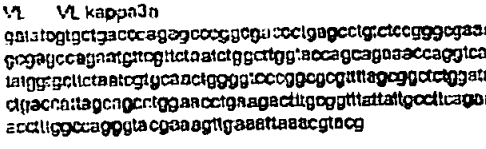


MOR02616:

VH VH 3

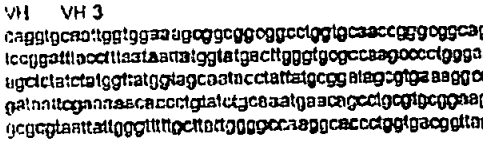


VL VL kappa3a

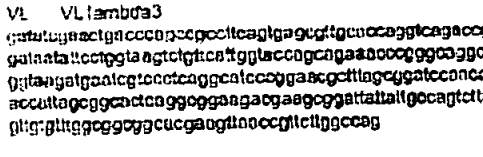


MOR02618:

VH VH 3

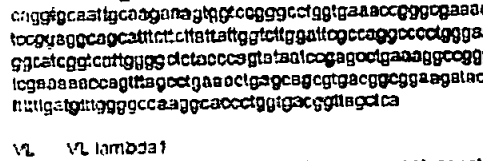


VL VL lambda3

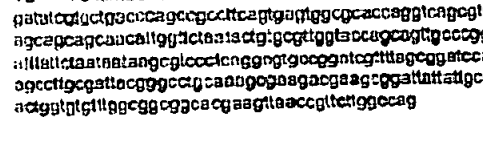


MOR02619:

VH VH 4a_3a



VL VL lambda1



MOR02622:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggattcacctttctcaattatgctatgactttgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcggtatcctttacaagtctagctctcccttattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttccacgt
gataattccgaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagataccgccgtgtattattgc
gcgcgtggtcttgttacttttgatattggggccaaggcacccttggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatgcactgacccagccagcttcagtggagcggctccccaggtcagagcattaccatctcgtgtactggt
actagcggcgatggtggtacttatgattttgtgtcttggtaccagcatcccgggaaggcgccgaaactt
atgatttatgagtgttctgatcgtcccttcaggcgtgagcaaccgtttagcggatccaaaagcggcgacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaggcggaagacgaagcggattattattgctcttcttggtctcatttct
tttactgattatgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02715:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggattcacctttctcttatggtatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatcctttctcttatggtagctatatctattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttccacgt
gataattccgaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagataccgccgtgtattattgc
gcgcgtaatgaggttggtttgttgttgggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL VL lambda2
gatatcgcactgacccagccagcttcagtgagcggctcccctggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcggcgatggtggtggtttatgatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgccgaaacct
ctgattatatgttctgtaagcgtcccttcaggcgtgagcaaccgtttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagacgaagcggattattattgccaggctgggatagtcag
ggtatgaagtatgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02719:
VH VH 3
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaacctggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttacctttaatttctaatgctatgcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcttatctctggttctggtagctctaactattatgcggatagcgtgaaaggccgttttaccatttccacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtggttggttttttgccattgggggccaagggcaccctggtcaccgttagctca

VL VL kappa3_3a
gatatcgtgctgacccagagccccggcaccctgagcctgtctccgggcgaaacgtgcgaccctgagctgcaga
gcgagccagtctggtcgtggtaactctggcttggtaccagcagaaaccaggtcaagcacccgcgtctattatgtt
tatggtgctttctatcgtgcaaccgggatccccgccgcgtttagcggctctggatccggcaccgagtttaccc
ctgaccattagcggcctggaacctgaagacttgcggtttattattgctttcagtatctttcgttcctctt
acctttggccagggtacgaaagttgaaattaaacgtacg

MOR02721:
VH VH 5
caggtgcaattggttcagagcggcgccggaagtgaaaaaacccgggcgaaagcctgaaaattagctgcaaggt
ccggatatcctttaccttctatatattaattgggtgcgccagatgcctgggaagggtctcgagtggatg
ggcattatctatccgtatactagcgctactatttatcctccgagctttcagggccaggtgaccattagcgcg
gataaaagcattagcaccgcgtatcttcaatgggagcagcctgaaagcgagcgataccgccatgtattattgc
gcgcgttatcatggtgctttttggggccaaggcaccctggtgacggttagctca

246

VL VL lambda1
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgccaccaggtcagcgtgtgtgacatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctcattctgtgtattggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
attatatgtaattctgagcgtcccgcgtgccggatcgtttagcggatccaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggccttgcaaagcgaagacgaagcgggattattattgccaggcttatactactggttct
attgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR02722.
VH VH 3
caggtgcaattggtgcgaagcggcggccggcctggtgcaaccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggatttaccttttctaatgctattcattgggtgcgccaagcccctgggaagggtctcgagtgggtg
agttctatctctggttctggtagcaatacctattatgcggatagcgtgaaaggccgtttttaccatttccacgt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgttttattgcttcttggggccaaggcaccctggtcaccggttagctca

VL VL kappa2
gatatcgtgatgacccagagcccactgagcctgccagtgactccgggcgagcctgcgagcattagctgcaga
agcagccaaagcctggttcattctaatggctatactgatctgaattggtaccttcaaaaaccaggtcaaagc
ccgcagctattaattatctttggttctatcgtgccagtgggtcccgagatcgtttagcggctctggatcc
ggcaccgatttaccctgaaaattagccgtgtggaagctgaagacgtgggcgtgtattattgccagcagtat
tctaattttccttttaccttggccagggtacgcaagttgaaattaaacgtacg

First Maturation: LCDR3 Maturation

Derivatives of MOR02619:

VH: All Fabs:

VH4_3u
caggtgcaattgcaagaaagtggtccgggcctggtgaaaccggcgcgaaaccctgagcctgacctgcaccgtt
tccggcggcgcattttctttattatggtcttggattcgccaggcccctgggaagggtctcgagtggatt
ggcatcggtcattgggctctaccagtatattccgagccgtgaaaggccgggtgaccattagcgttgatact
tcgaaaaaccagtttagcctgaaactgagcagcgtgaccgcggcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgt
tttttgatgttggggccaaggcaccctggtcaccgttagctca

VL
MOR03055.
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
attatttctaatattagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcggatccaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggccttgcaaagcgaagacgaagcgggattattattgccaggcttggactcgtgttcat
cgtatcctgtgtttggcggcgtgcatcgaagttaaccgttcttggccag

MOR03056:
VL Vlambda1_3
gatatcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgcaccaggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
attatttctaatattagcgtccctcaggcgtgccggatcgtttagcgggatccaaagcggcaccagcgcg
agccttgcgattacgggccttgcaaagcgaagacgaagcgggattattattgctcttcttatgatactcaggtt
actcgtgtgtttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03075:
VL Vlambda1_3
gatntcgtgctgacccagccgccttcagtgagtgggcgcaccagggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
attatttctaatactaatagcgtcccttcaggcgtgccggatcgtttagcgggatccaaaagcggcaccgcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcgggattattattgccagtcttgggatcctcgttct
ttactgtgttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03069:
VL Vlambda1_3
gatntcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccagggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
attatttctaatactaatagcgtcccttcaggcgtgccggatcgtttagcgggatccaaaagcggcaccgcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcgggattattattgccagtcttgggatcctcgttct
ttactgtgttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

MOR03071:
VL Vlambda1_3
gatntcgtgctgacccagccgccttcagtgagtggcgcaccagggtcagcgtgtgaccatctcgtgtagcggc
agcagcagcaacattggttctaatactgtgcgttggtaccagcagttgcccgggacggcgccgaaacttctg
attatttctaatactaatagcgtcccttcaggcgtgccggatcgtttagcgggatccaaaagcggcaccgcgcg
agccttgcgattacgggcctgcaaagcgaagacgaagcgggattattattgccagtcttgggatcctcgttct
ttactgtgttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

Derivatives of MOR02715:

VH: All Fabs:

VH3_3a
caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaacccgggcggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggattcacctttctttctttatggtatgcattgggtgcgccaagccccctgggaagggtctcgagtgggtg
agcgttatctcttctctggtagctatactattatgcggatgcgtgaagggccgtttaccatttccacgt
gataatttcgcaaaacacccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgc
gcgcgtaataaggttggtttttgatgttgcggccaaggcaccctggtgacggttagctca

VL:
MOR03084:
Vlambda2_3
gatatcgcactgacccagccagcattcagtgagcggctcccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatctgtgtcttggtaccagcatcccgggaaggcgccgaaacttt
atgattattatgttcataatcgtccctcaggcgtgagcaaccgtttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagatgaagcggattattattgccagtcttgggatcttct
gtcccttctgttgtgttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

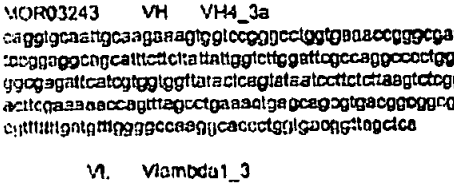
MOR03062:
Vlambda2_3
gatatcgcactgacccagccagcattcagtgagcggctcccaggtcagagcattaccatctcgtgtacgggt
actagcagcgatggtggtggttataatctgtgtcttggtaccagcatcccgggaaggcgccgaaacttt
atgattattatgttcataatcgtccctcaggcgtgagcaaccgtttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcggcctgcaagcggaagatgaagcggattattattgccagtcttgggatcttct
gtcccttctgttgtgttggcggcggcacgaagttaaccgttcttggccag

308

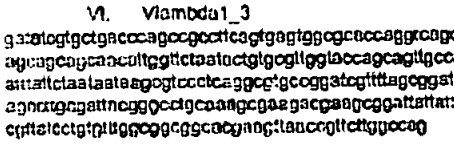
2. Maturation: HCDR2

Derivatives of MOR03055:

MOR03243 VH VH4_3a

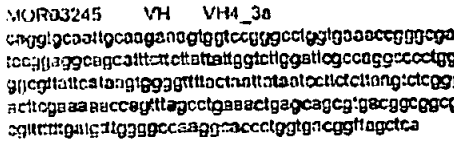


VL Vlambda1_3

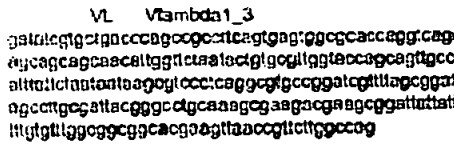


Derivatives of MOR03069:

MOR03245 VH VH4_3a

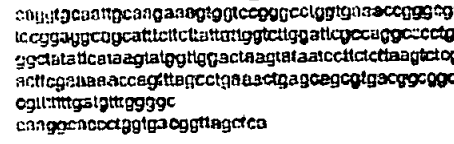


VL Vlambda1_3

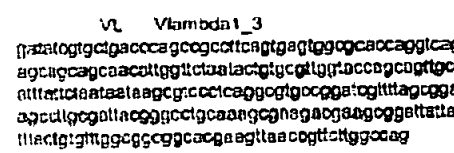


Derivatives of MOR03075:

MOR03246 VH VH4_3a



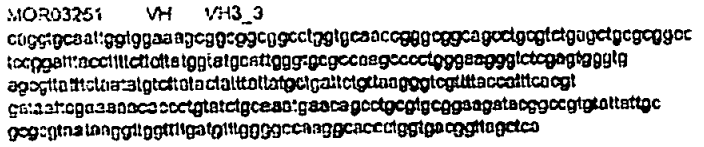
VL Vlambda1_3



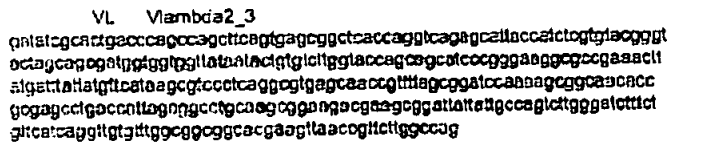
Note: VH4_3a sequences were back-mutated in FR2 of HuCAL GOLD to Fab2 with use of a Fab2 maturation cassette

Derivatives of MOR03062:

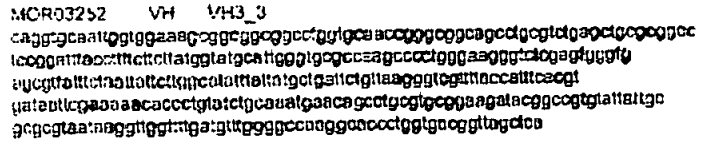
MOR03251 VH VH3_3



VL Vlambda2_3

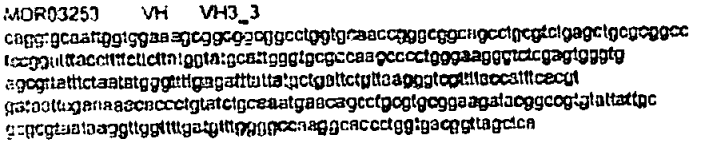


MOR03252 VH VH3_3



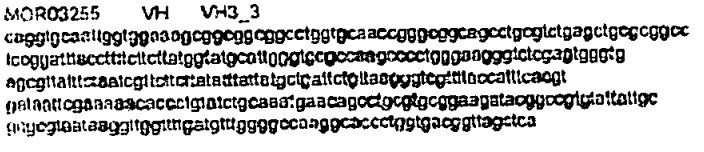
VL Vlambda2_3 such as 3251

MOR03253 VH VH3_3



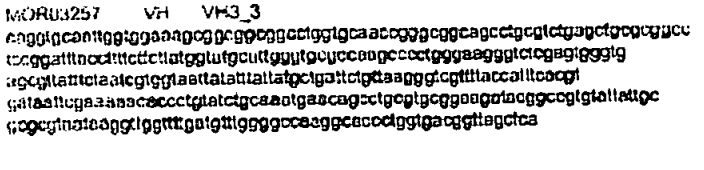
VL Vlambda2_3 such as 3251

MOR03255 VH VH3_3



VL Vlambda2_3 such as 3251

MOR03257 VH VH3_3



VL Vlambda2_3 such as 3251

Derivatives of MOR03075:

MOR03258 VH VH3_3

caggtgcaattggtggaaagcggcggcggcctggtgcaacctgggggcagcctgcgtctgagctgcgcggcc
tccggattcaccttttctctatggtatgcattgggtgcgccaagccccctgggaagggtctggagtgggtg
agcgttattctaatcagtctaattatattattatgctgattctgttaagggtcgttttaccatttccagt
gataattcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagataccgccgtgtattattgc
gcgcgtaatangattggttttgatgttggccaagccaccctggtcaccgttagctca

VL Vlambda2_3

gatatcgcactgacccagccagcttcagtgcagggctccaccaggtcagagcattaccatctgtgtaacgggt
actagcagcgatggtggttataatactgtgtcttggtaccagcagcatcccgggaaggcgcccgaaactt
atgattattatgttcataagcgtccctcaggcgtgagcaaccgtttagcggatccaaaagcggcaacacc
gcgagcctgaccattagcgggctgcaagcggaagacgaagcgggattattattgccagtcttgggatcttctt
gttccttctgttgtggcggcggcacgaagttaaccgttcttggcccg

as-87112 53214AWO_Translation_Sequence_Disclosure
<110> APPLICANT: Schering Aktiengesellschaft
<120> TITLE OF INVENTION: Identification and Characterization of Function-Blocking Anti-ED-B-Fibronectin Antibodies
<130> FILE REFERENCE: 33042P DE (WWHC)
<140> CURRENT APPLICATION NUMBER: US/11/249,296
<141> CURRENT FILING DATE: 2005-10-14
<160> NUMBER OF SEQ ID NOS: 90
<170> SOFTWARE: PatentIn Ver. 2.1

<210> SEQ ID NO 1
<211> LENGTH: 354
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(354)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH-Region; MOR02610
<400> SEQUENCE: 1
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt act ggt ttt 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
20 25 30
tat att aat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg 144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
ggc tgg atc aat ccg tat tct ggc aat acg cgt tac gcg cag aag ttt 192
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat 240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt tct cct gtt tat tat aag tat gat tat tgg ggc caa ggc acc 336
Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg gtg acg gtt agc tca 354
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 2
<211> LENGTH: 118
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 2

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

<210> SEQ ID NO 3
<211> LENGTH: 336
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(336)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02610
<400> SEQUENCE: 3

gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc ggc aac att ggt att aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Gly Asn Ile Gly Ile Asn
20 25 30

ttt gtg aat tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144

Phe Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu
35 40
45

att tat aag aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg
gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Lys Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att
acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
Thr Gly Leu Gln
65 70 75
80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat
gat aag act tct 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr
Asp Lys Thr Ser
85 90
95

tct act tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc
gtt ctt ggc cag 336
Ser Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
Val Leu Gly Gln
100 105
110

<210> SEQ ID NO 4
<211> LENGTH: 112
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 4

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Gly Asn
Ile Gly Ile Asn
20 25
30

Phe Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Lys Thr Ser
85 90 95

Ser Thr Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> SEQ ID NO 5
<211> LENGTH: 351
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(351)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02611
<400> SEQUENCE: 5

cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt tct ggt tct 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Ser
20 25 30

tat atg cat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg 144
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ggc att atc aat ccg gct tct ggc aag acg ctt tac gcg cag aag ttt 192
Gly Ile Ile Asn Pro Ala Ser Gly Lys Thr Leu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat 240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt ggt ctt tat tat cgt ttt gct tct tgg ggc caa ggc acc ctg 336
Ala Arg Gly Leu Tyr Tyr Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

gtg acg gtt agc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 6
<211> LENGTH: 117
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 6

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Gly Ser
20 25 30

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ala Ser Gly Lys Thr Leu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Leu Tyr Tyr Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 7
<211> LENGTH: 327
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(327)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02611
<400> SEQUENCE: 7

gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag 48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

```
      1               5                  10
      15
      agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat
att ggt ggt tat   96
      Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
Ile Gly Gly Tyr
                  20                  25
    30
      cat tct gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag
gcg ccg aaa ctt   144
      His Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys
Ala Pro Lys Leu
              35                  40
45
      atg att tat cgt tct aat cgt ccc tca ggc gtg agc
aac cgt ttt agc   192
      Met Ile Tyr Arg Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser
Asn Arg Phe Ser
          50                  55                  60
      gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att
agc ggc ctg caa   240
      Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile
Ser Gly Leu Gln
      65                  70                  75
          80
      gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc gct gct gct
act ggt ggt tgg   288
      Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala
Thr Gly Gly Trp
                  85                  90
      95
      gtg ttt ggc ggc ggc acg aat tta acc gtt ctt ggc
cag               327
      Val Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Thr Val Leu Gly
Gln
                  100                 105
```

<210> SEQ ID NO 8
<211> LENGTH: 109
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human

<400> SEQUENCE: 8

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30

His Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Arg Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Ala Thr Gly Gly Trp
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> SEQ ID NO 9
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02613

<400> SEQUENCE: 9

cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

as-87112 53214AWO_Translation_Sequence_Disclosure

```
      1               5                  10
      15
      agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc
ttt tct aat tat   96
      Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
Phe Ser Asn Tyr
                  20                  25
    30
      act atg act tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt
ctc gag tgg gtg   144
      Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val
              35                  40
45
      agc ttt atc att ggt tct ggt agc aat acc tct tat
gcg gat agc gtg   192
      Ser Phe Ile Ile Gly Ser Gly Ser Asn Thr Ser Tyr
Ala Asp Ser Val
          50                  55                  60
      aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa
aac acc ctg tat   240
      Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
Asn Thr Leu Tyr
      65                  70                  75
          80
      ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc
gtg tat tat tgc   288
      Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
Val Tyr Tyr Cys
                  85                  90
      95
      gcg cgt tat gtt aat ggt ttt gat att tgg ggc caa
ggc acc ctg gtg   336
      Ala Arg Tyr Val Asn Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val
                  100                 105
  110
      acg gtt agc tca
                348
      Thr Val Ser Ser
              115
```

<210> SEQ ID NO 10
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 10

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

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

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

Ser Phe Ile Ile Gly Ser Gly Ser Asn Thr Ser 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 Tyr Val Asn Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 11
<211> LENGTH: 339
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:

<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(339)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02613
<400> SEQUENCE: 11

gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag 48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat gtt ggt gtt tat 96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Val Tyr
20 25 30

tat tat gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt 144
Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

atg att tat tat gat tct aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt 192
Met Ile Tyr Tyr Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg 240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag act tat gct aag aag 288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Lys Lys
85 90 95

gat tat tct ctt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc 336

Asp Tyr Ser Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

cag
339
Gln

<210> SEQ ID NO 12
<211> LENGTH: 113
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 12

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Val Tyr
20 25 30

Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Lys Lys
85 90 95

Asp Tyr Ser Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> SEQ ID NO 13
<211> LENGTH: 339
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(339)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02614
<400> SEQUENCE: 13

cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat aat aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Asn
20 25 30

tgg atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc ttt atc tct ggt tct ggt agc cat acc tat tat gcg gat agc gtg 192
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288

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

gcg cgt gct tat gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc 336
Ala Arg Ala Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

tca 339
Ser

<210> SEQ ID NO 14
<211> LENGTH: 113
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 14

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser His 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 Ala Tyr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
Val Thr Val Ser
100 105
110
Ser

<210> SEQ ID NO 15
<211> LENGTH: 327
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(327)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02614
<400> SEQUENCE: 15
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc
gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
Ala Pro Gly Gln
1 5 10
15
cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac
att ggt ttt aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Phe Asn
20 25
30
tat gtg aat tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg
ccg aaa ctt ctg 144
Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu
35 40
45
att tat ggt aat tct aag cgt ccc tca ggc gtg ccg
gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
Asp Arg Phe Ser
50 55 60
gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att
acg ggc ctg caa 240

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
Thr Gly Leu Gln
65 70 75
80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc gct atg ttt
tct cct gag ggt 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Met Phe
Ser Pro Glu Gly
85 90
95

gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc
cag 327
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
Gln
100 105

<210> SEQ ID NO 16
<211> LENGTH: 109
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 16

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Phe Asn
20 25
30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu
35 40
45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
Thr Gly Leu Gln
65 70 75
80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Met Phe

Ser Pro Glu Gly
85 90
95
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
Gln
100 105

<210> SEQ ID NO 17
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02616
<400> SEQUENCE: 17
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg
caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
Gln Pro Gly Gly
1 5 10
15
agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc
ttt cgt aat aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
Phe Arg Asn Asn
20 25
30
gct atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt
ctc gag tgg gtg 144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val
35 40
45
agc gct atc tct tct tct ggt agc ggt acc tat tat
gcg gat agc gtg 192
Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Tyr
Ala Asp Ser Val
50 55 60
aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa
aac acc ctg tat 240

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

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt gtt att gtt ctt ttt gat tat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Val Ile Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acg gtt agc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 18
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 18

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 Arg Asn Asn
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Ser Gly 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 Val Ile Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 19
<211> LENGTH: 327
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(327)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02616
<400> SEQUENCE: 19

gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc ctg tct ccg ggc 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag aat gtt cgt tct aat 96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Arg Ser Asn
20 25 30

ctg gct tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta att 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40

45

tat ggt gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc ggc 192
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75
80

gaa gac ttt gcg gtt tat tat tgc ctt cag aag tac tct att cct ttt 288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Lys Tyr Ser Ile Pro Phe
85 90
95

acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg 327
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> SEQ ID NO 20
<211> LENGTH: 109
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 20

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

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

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

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Lys Tyr Ser Ile Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> SEQ ID NO 21
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02618
<400> SEQUENCE: 21

cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt aat aat tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30

ggt atg act tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40

45

agc tct atc tat ggt tat ggt agc aat acc tat tat gcg gat agc gtg 192
Ser Ser Ile Tyr Gly Tyr Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt aat tat tgg gtt ttt gct tat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Asn Tyr Trp Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acg gtt agc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 22
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 22

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

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

30
Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val
35 40
45
Ser Ser Ile Tyr Gly Tyr Gly Ser Asn 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 Asn Tyr Trp Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val
100 105
110
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 23
<211> LENGTH: 330
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(330)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02618
<400> SEQUENCE: 23
gat atc gaa ctg acc cag ccg cct tca gtg agc gtt
gca cca ggt cag 48
Asp Ile Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
Ala Pro Gly Gln
1 5 10
15
acc gcg cgt atc tcg tgt agc ggc gat aat att cct
ggt aag tct gtt 96
Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Ile Pro

Gly Lys Ser Val
20 25
30

cat tgg tac cag cag aaa ccc ggg cag gcg cca gtt ctt gtg att tat 144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40
45

ggt aag atg aat cgt ccc tca ggc atc ccg gaa cgc ttt agc gga tcc 192
Gly Lys Met Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

aac agc ggc aac acc gcg acc ctg acc att agc ggc act cag gcg gaa 240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
65 70 75
80

gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tat gat aat ttt aat gat tct 288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Phe Asn Asp Ser
85 90
95

gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 330
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105
110

<210> SEQ ID NO 24
<211> LENGTH: 110
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 24

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

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

<210> SEQ ID NO 25
<211> LENGTH: 333
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(333)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02619
<400> SEQUENCE: 25
cag gtg caa ttg caa gaa agt ggt ccg ggc ctg gtg
aaa ccg ggc gaa 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
Lys Pro Gly Glu
1 5 10
15
acc ctg agc ctg acc tgc acc gtt tcc gga ggc agc

```
att tct tct tat   96
      Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser
Ile Ser Ser Tyr
                  20                  25
    30
      tat tgg tct tgg att cgc cag gcc cct ggg aag ggt
ctc gag tgg att   144
      Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Ile
              35                  40
45
      ggc atc ggt cat tgg ggc tct acc cag tat aat ccg
agc ctg aaa ggc   192
      Gly Ile Gly His Trp Gly Ser Thr Gln Tyr Asn Pro
Ser Leu Lys Gly
          50                  55                  60
      cgg gtg acc att agc gtt gat act tcg aaa aac cag
ttt agc ctg aaa   240
      Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
Phe Ser Leu Lys
       65                  70                  75
            80
      ctg agc agc gtg acg gcg gaa gat acg gcc gtg tat
tat tgc gcg cgt   288
      Leu Ser Ser Val Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
Tyr Cys Ala Arg
                  85                  90
        95
      ttt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg
gtt agc tca       333
      Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
Val Ser Ser
                  100                 105
   110
```

<210> SEQ ID NO 26
<211> LENGTH: 111
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 26

```
      Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
```

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

<210> SEQ ID NO 27
<211> LENGTH: 333
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(333)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02619
<400> SEQUENCE: 27
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc
gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
Ala Pro Gly Gln
1 5 10

15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ggt gct tct 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Gly Ala Ser
85 90 95

act ggt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 333
Thr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> SEQ ID NO 28
<211> LENGTH: 111
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human

<400> SEQUENCE: 28

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Gly Ala Ser
85 90 95

Thr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> SEQ ID NO 29
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02622

<400> SEQUENCE: 29

cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

```
Gln Pro Gly Gly
        1               5                   10
        15
      agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc
ttt tct aat tat   96
      Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
Phe Ser Asn Tyr
                  20                  25
    30
      gct atg act tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt
ctc gag tgg gtg   144
      Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val
              35                  40
45
      agc ggt atc tct tac aag tct agc tct acc tat tat
gcg gat agc gtg   192
      Ser Gly Ile Ser Tyr Lys Ser Ser Ser Thr Tyr Tyr
Ala Asp Ser Val
           50                  55                  60
      aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa
aac acc ctg tat   240
      Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
Asn Thr Leu Tyr
       65                  70                  75
          80
      ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc
gtg tat tat tgc   288
      Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
Val Tyr Tyr Cys
                  85                  90
        95
      gcg cgt ggt ctt gtt act ttt gat aat tgg ggc caa
ggc acc ctg gtg   336
      Ala Arg Gly Leu Val Thr Phe Asp Asn Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val
                 100                 105
   110
      acg gtt agc tca
                348
      Thr Val Ser Ser
```

<210> SEQ ID NO 30
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 30
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 Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Tyr Lys Ser Ser 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 Gly Leu Val Thr Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 31
<211> LENGTH: 339
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human

<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(339)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02622
<400> SEQUENCE: 31

gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag 48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt act tat 96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
20 25 30

aat ttt gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt 144
Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

atg att tat cgt gtt tct aat cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt 192
Met Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg 240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tct tct tgg act cat tct 288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Thr His Ser
85 90 95

ttt act gat tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta

acc gtt ctt ggc 336
Phe Thr Asp Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

cag 339
Gln

<210> SEQ ID NO 32
<211> LENGTH: 113
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 32

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Thr Tyr
20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Phe Thr Asp Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> SEQ ID NO 33
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02715
<400> SEQUENCE: 33

cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc gtt atc tct tct tct ggt agc tat atc tat tat gcg gat agc gtg 192
Ser Val Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc

gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
Val Tyr Tyr Cys
85 90
95
gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa
ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val
100 105
110
acg gtt agc tca
348
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 34
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 34
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
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val
35 40
45
Ser Val Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val
100 105
110
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 35
<211> LENGTH: 339
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(339)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02715
<400> SEQUENCE: 35
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc
tca cca ggt cag 48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly
Ser Pro Gly Gln
1 5 10
15
agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat
ggt ggt ggt tat 96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
Gly Gly Gly Tyr
20 25
30
aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag
gcg ccg aaa ctt 144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys
Ala Pro Lys Leu
35 40
45
atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg
agc aac cgt ttt 192
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val
Ser Asn Arg Phe

50 55 60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg 240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag gct tgg gat aat cag 288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Asn Gln
85 90 95

ggt atg aag tat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc 336
Gly Met Lys Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

cag 339
Gln

<210> SEQ ID NO 36
<211> LENGTH: 113
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 36

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val

Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
Ile Ser Gly Leu
65 70 75
80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala
Trp Asp Asn Gln
85 90
95
Gly Met Lys Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
Thr Val Leu Gly
100 105
110
Gln

<210> SEQ ID NO 37
<211> LENGTH: 345
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(345)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02718
<400> SEQUENCE: 37
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg
caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
Gln Pro Gly Gly
1 5 10
15
agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc
ttt aat tct aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
Phe Asn Ser Asn
20 25
30
gct atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt
ctc gag tgg gtg 144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val

35 40 45

agc ttt atc tct ggt tct ggt agc tct acc tat tat gcg gat agc gtg 192
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt ggt tgg ttt ttt gct cat tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg 336
Ala Arg Gly Trp Phe Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

gtt agc tca 345
Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 38
<211> LENGTH: 115
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 38

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Asn

20 25
30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val
35 40
45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Gly Ser 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 Gly Trp Phe Phe Ala His Trp Gly Gln Gly
Thr Leu Val Thr
100 105
110
Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 39
<211> LENGTH: 327
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(327)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02718
<400> SEQUENCE: 39
gat atc gtg ctg acc cag agc ccg gcg acc ctg agc
ctg tct ccg ggc 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
Leu Ser Pro Gly
1 5 10
15
gaa cgt gcg acc ctg agc tgc aga gcg agc cag tct
ggt cgt ggt aat 96

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Gly Arg Gly Asn
20 25 30

ctg gct tgg tac cag cag aaa cca ggt caa gca ccg cgt cta tta att 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

tat gat gct tct aat cgt gca act ggg gtc ccg gcg cgt ttt agc ggc 192
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

tct gga tcc ggc acg gat ttt acc ctg acc att agc agc ctg gaa cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

gaa gac ttt gcg gtt tat tat tgc ttt cag tat tct tct gtt cct ctt 288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Tyr Ser Ser Val Pro Leu
85 90 95

acc ttt ggc cag ggt acg aaa gtt gaa att aaa cgt acg 327
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> SEQ ID NO 40
<211> LENGTH: 109
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 40

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

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

<210> SEQ ID NO 41
<211> LENGTH: 342
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(342)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02721
<400> SEQUENCE: 41
cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gaa 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10
15
agc ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt act tct tat 96

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

tat att aat tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc gag tgg atg 144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ggc att atc tat ccg tct act agc cgt acc att tat tct ccg agc ttt 192
Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Thr Ser Arg Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat 240
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ctt caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc 288
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt tat cat ggt gct ttt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt 336
Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

agc tca 342
Ser Ser

<210> SEQ ID NO 42
<211> LENGTH: 114
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human

<400> SEQUENCE: 42

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> SEQ ID NO 43
<211> LENGTH: 342
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(342)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02721

<400> SEQUENCE: 43

cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gaa 48

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

agc ctg aaa att agc tgc aaa ggt tcc gga tat tcc ttt act tct tat 96
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

tat att aat tgg gtg cgc cag atg cct ggg aag ggt ctc gag tgg atg 144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ggc att atc tat ccg tct act agc cgt acc att tat tct ccg agc ttt 192
Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Thr Ser Arg Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

cag ggc cag gtg acc att agc gcg gat aaa agc att agc acc gcg tat 240
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ctt caa tgg agc agc ctg aaa gcg agc gat acg gcc atg tat tat tgc 288
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt tat cat ggt gct ttt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt 336
Ala Arg Tyr His Gly Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

agc tca 342

Ser Ser

<210> SEQ ID NO 44
<211> LENGTH: 114
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 44

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

<210> SEQ ID NO 45
<211> LENGTH: 339
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:

as-87112 53214AWO_Translation_Sequence_Disclosure

<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(339)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR02722
<400> SEQUENCE: 45

cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct aat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn
20 25 30

gct att cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc tct atc tct ggt tct ggt agc aat acc tat tat gcg gat agc gtg 192
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aaa ggc cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt ttt att gct tct tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc 336

Ala Arg Phe Ile Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105
110

tca
339
Ser

<210> SEQ ID NO 46
<211> LENGTH: 113
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 46

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 Asn
20 25
30

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn 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 Phe Ile Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105
110

Ser

<210> SEQ ID NO 47
<211> LENGTH: 342
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(342)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR02722
<400> SEQUENCE: 47

gat atc gtg atg acc cag agc cca ctg agc ctg cca gtg act ccg ggc 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag cct gcg agc att agc tgc aga agc agc caa agc ctg gtt cat tct 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

aat ggc tat act gat ctg aat tgg tac ctt caa aaa cca ggt caa agc 144
Asn Gly Tyr Thr Asp Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

ccg cag cta tta att tat ctt ggt tct tat cgt gcc agt ggg gtc ccg 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gat cgt ttt agc ggc tct gga tcc ggc acc gat ttt acc ctg aaa att 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc cgt gtg gaa gct gaa gac gtg ggc gtg tat tat tgc cag cag tat 288

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

tct aat ttt cct ttt acc ttt ggc cag ggt acg aaa
gtt gaa att aaa 336

Ser Asn Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
Val Glu Ile Lys
100 105
110

cgt acg
342

Arg Thr

<210> SEQ ID NO 48
<211> LENGTH: 114
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 48

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

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

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

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

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

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

95
Ser Asn Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
Val Glu Ile Lys
100 105
110
Arg Thr

<210> SEQ ID NO 49
<211> LENGTH: 336
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(336)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR03055
<400> SEQUENCE: 49
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc
gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
Ala Pro Gly Gln
1 5 10
15
cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac
att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Ser Asn
20 25
30
act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg
ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu
35 40
45
att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg
gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
Asp Arg Phe Ser
50 55 60
gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att
acg ggc ctg caa 240

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag gct tgg act cgt gct cat 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Arg Ala His
85 90 95

cgt tat cct gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 336
Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> SEQ ID NO 50
<211> LENGTH: 112
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 50

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Thr Arg Ala His
85 90 95

Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> SEQ ID NO 51
<211> LENGTH: 333
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(333)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR03066
<400> SEQUENCE: 51

gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tct tct tat gat act cag gtt 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Thr Gln Val
85 90 95

act cgt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 333
Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> SEQ ID NO 52
<211> LENGTH: 111
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 52

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Thr Gln Val
85 90 95

Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> SEQ ID NO 53
<211> LENGTH: 333
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(333)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR03075
<400> SEQUENCE: 53

gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro

Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
acg ggc ctg caa
Thr Gly Leu Gln
65 70 75
80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp
gat cct cgt tct
Asp Pro Arg Ser
85 90
95

ttt act gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt 333
Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
ctt ggc cag
Leu Gly Gln
100 105
110

<210> SEQ ID NO 54
<211> LENGTH: 111
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 54

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Ser Asn
20 25
30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Pro Arg Ser
85 90 95

Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> SEQ ID NO 55
<211> LENGTH: 330
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(330)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR03069
<400> SEQUENCE: 55

gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg

gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
Asp Arg Phe Ser
50 55 60
gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att
acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
Thr Gly Leu Gln
65 70 75
80
agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tgg act ggt
atg tct tat cat 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly
Met Ser Tyr His
85 90
95
ttt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt
ggc cag 330
Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
Gly Gln
100 105
110

<210> SEQ ID NO 56
<211> LENGTH: 110
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 56
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
Ala Pro Gly Gln
1 5 10
15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Ser Asn
20 25
30
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu
35 40
45
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro

```
Asp Arg Phe Ser
          50                  55                  60
      Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
Thr Gly Leu Gln
       65                  70                  75
             80
      Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly
Met Ser Tyr His
                    85                  90
        95
      Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
Gly Gln
                100                 105
   110
```

<210> SEQ ID NO 57
<211> LENGTH: 333
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(333)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR03071

<400> SEQUENCE: 57

```
      gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc
gca cca ggt cag   48
      Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
Ala Pro Gly Gln
        1               5                  10
        15
      cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac
att ggt tct aat   96
      Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Ser Asn
                 20                  25
    30
      act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg
ccg aaa ctt ctg   144
      Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu
               35                  40
```

45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc ctt gct tat att cag tct aag 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Tyr Ile Gln Ser Lys
85 90 95

ggt cat gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc cag 333
Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> SEQ ID NO 58
<211> LENGTH: 111
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 58

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40

45
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
Thr Gly Leu Gln
65 70 75
80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Tyr
Ile Gln Ser Lys
85 90
95
Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
Leu Gly Gln
100 105
110

<210> SEQ ID NO 59
<211> LENGTH: 339
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(339)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR03064
<400> SEQUENCE: 59
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc
tca cca ggt cag 48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly
Ser Pro Gly Gln
1 5 10
15
agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat
ggt ggt ggt tat 96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp
Gly Gly Gly Tyr
20 25
30
aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag
gcg ccg aaa ctt 144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys

Ala Pro Lys Leu
35 40
45

atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt 192
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg 240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75
80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ctt ctt 288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Leu
85 90
95

gct cct tct gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc 336
Ala Pro Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105
110

cag 339
Gln

<210> SEQ ID NO 60
<211> LENGTH: 113
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 60

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr

20 25

30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys
Ala Pro Lys Leu
35 40
45
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val
Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
Ile Ser Gly Leu
65 70 75
80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
Trp Asp Leu Leu
85 90
95
Ala Pro Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
Thr Val Leu Gly
100 105
110
Gln

<210> SEQ ID NO 61
<211> LENGTH: 339
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(339)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VL Region; MOR03062
<400> SEQUENCE: 61
gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc
tca cca ggt cag 48
Asp Ile Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly
Ser Pro Gly Gln
1 5 10
15
agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat
ggt ggt ggt tat 96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp

```
Gly Gly Gly Tyr
                 20                  25
    30
      aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag
gcg ccg aaa ctt   144
      Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys
Ala Pro Lys Leu
             35                  40
45
      atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg
agc aac cgt ttt   192
      Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val
Ser Asn Arg Phe
          50                  55                  60
      agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc
att agc ggc ctg   240
      Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr
Ile Ser Gly Leu
       65                  70                  75
            80
      caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct
tgg gat ctt tct   288
      Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
Trp Asp Leu Ser
                    85                  90
        95
      gtt cat cag gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta
acc gtt ctt ggc   336
      Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
Thr Val Leu Gly
                100                 105
   110
      cag
               339
      Gln
```

<210> SEQ ID NO 62
<211> LENGTH: 113
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 62

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
85 90 95

Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> SEQ ID NO 63
<211> LENGTH: 336
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(336)
<223> OTHER INFORMATION: Derivative of MOR03055: Antibody-VH Region; MOR03243
<400> SEQUENCE: 63

cag gtg caa ttg caa gaa agt ggt ccg ggc ctg gtg

```
aaa ccg ggc gaa   48
      Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
Lys Pro Gly Glu
        1               5                   10
        15
      acc ctg agc ctg acc tgc acc gtt tcc gga ggc agc
att tct tct tat   96
      Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser
Ile Ser Ser Tyr
                  20                  25
    30
      tat tgg tct tgg att cgc cag gcc cct ggg aag ggt
ctc gag tgg att   144
      Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Ile
              35                  40
45
      ggc gag att cat cgt ggt ggt tat act cag tat aat
cct tct ctt aag   192
      Gly Glu Ile His Arg Gly Gly Tyr Thr Gln Tyr Asn
Pro Ser Leu Lys
            50                  55                  60
      tct cgg gtc acc att agc gtt gat act tcg aaa aac
cag ttt agc ctg   240
      Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
Gln Phe Ser Leu
       65                  70                  75
            80
      aaa ctg agc agc gtg acg gcg gcg gat acg gcc gtg
tat tat tgc gcg   288
      Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
Tyr Tyr Cys Ala
                  85                  90
        95
      cgt ttt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg
acg gtt agc tca   336
      Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
Thr Val Ser Ser
                100                 105
   110
```

<210> SEQ ID NO 64
<211> LENGTH: 112
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 64

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile His Arg Gly Gly Tyr Thr Gln Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> SEQ ID NO 65
<211> LENGTH: 336
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(336)
<223> OTHER INFORMATION: Derivative of MOR03055:

Antibody-VL Region;
MOR03243

<400> SEQUENCE: 65

```
      gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc
gca cca ggt cag   48
      Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
Ala Pro Gly Gln
        1               5                  10
        15
      cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac
att ggt tct aat   96
      Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Ser Asn
                 20                  25
    30
      act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg
ccg aaa ctt ctg   144
      Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu
              35                  40
45
      att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg
gat cgt ttt agc   192
      Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
Asp Arg Phe Ser
          50                  55                  60
      gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att
acg ggc ctg caa   240
      Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
Thr Gly Leu Gln
       65                  70                  75
            80
      agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag gct tgg
act cgt gct cat   288
      Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp
Thr Arg Ala His
                    85                  90
        95
      cgt tat cct gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc
gtt ctt ggc cag   336
      Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
```

Val Leu Gly Gln
100 105
110

<210> SEQ ID NO 66
<211> LENGTH: 112
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 66
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
Ala Pro Gly Gln
1 5 10
15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Ser Asn
20 25
30
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu
35 40
45
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
Thr Gly Leu Gln
65 70 75
80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp
Thr Arg Ala His
85 90
95
Arg Tyr Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
Val Leu Gly Gln
100 105
110

<210> SEQ ID NO 67
<211> LENGTH: 336
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human

<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(336)
<223> OTHER INFORMATION: Derivative of MOR03069; Antibody-VH Region; MOR03245
<400> SEQUENCE: 67

cag gtg caa ttg caa gaa agt ggt ccg ggc ctg gtg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
1 5 10 15

aaa ccg ggc gaa acc ctg agc ctg acc tgc acc gtt tcc gga ggc agc 96
Lys Pro Gly Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser
20 25 30

att tct tct tat tat tgg tct tgg att cgc cag gcc cct ggg aag ggt 144
Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
35 40 45

ctc gag tgg att ggc gtt att cat aag tgg ggt ttt act aat tat aat 192
Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile His Lys Trp Gly Phe Thr Asn Tyr Asn
50 55 60

cct tct ctt aag tct cgg gtc acc att agc gtt gat act tcg aaa aac 240
Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

cag ttt agc ctg aaa ctg agc agc gtg acg gcg gcg gat acg gcc gtg 288
Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
85 90

tat tat tgc gcg
Tyr Tyr Cys Ala

95

cgt ttt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg acg gtt agc tca 336
Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> SEQ ID NO 68
<211> LENGTH: 112
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 68

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

<210> SEQ ID NO 69
<211> LENGTH: 330
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(330)
<223> OTHER INFORMATION: Derivative of MOR03069; Antibody-VL Region; MOR03245
<400> SEQUENCE: 69

gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg gat cgt ttt agc 192
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att acg ggc ctg caa 240
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc tgg act ggt

atg tct tat cat 288
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly
Met Ser Tyr His
85 90
95
ttt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt
ggc cag 330
Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
Gly Gln
100 105
110

<210> SEQ ID NO 70
<211> LENGTH: 110
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 70
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
Ala Pro Gly Gln
1 5 10
15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Ser Asn
20 25
30
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu
35 40
45
Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
Thr Gly Leu Gln
65 70 75
80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Trp Thr Gly
Met Ser Tyr His
85 90
95
Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

Gly Gln
100 105
110

<210> SEQ ID NO 71
<211> LENGTH: 354
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(354)
<223> OTHER INFORMATION: Derivative of MOR03075; Antibody-VH Region; MOR03246
<400> SEQUENCE: 71

cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt act ggt ttt 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
20 25 30

tat att aat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg 144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ggc tgg atc aat ccg tat tct ggc aat acg cgt tac gcg cag aag ttt 192
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat 240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile

Ser Thr Ala Tyr
65 70 75
80

atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90
95

gcg cgt tct cct gtt tat tat aag tat gat tat tgg ggc caa ggc acc 336
Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105
110

ctg gtg acg gtt agc tca 354
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 72
<211> LENGTH: 118
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 72

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
20 25
30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40
45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile

Ser Thr Ala Tyr
65 70 75
80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
Val Tyr Tyr Cys
85 90
95
Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp
Gly Gln Gly Thr
100 105
110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 73
<211> LENGTH: 333
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(333)
<223> OTHER INFORMATION: Derivative of MOR03075;
Antibody-VL Region;
MOR03246
<400> SEQUENCE: 73
gat atc gtg ctg acc cag ccg cct tca gtg agt ggc
gca cca ggt cag 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
Ala Pro Gly Gln
1 5 10
15
cgt gtg acc atc tcg tgt agc ggc agc agc agc aac
att ggt tct aat 96
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Ser Asn
20 25
30
act gtg cgt tgg tac cag cag ttg ccc ggg acg gcg
ccg aaa ctt ctg 144
Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu

```
                35                  40
45
      att tat tct aat aat aag cgt ccc tca ggc gtg ccg
gat cgt ttt agc   192
      Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro
Asp Arg Phe Ser
          50                  55                  60
      gga tcc aaa agc ggc acc agc gcg agc ctt gcg att
acg ggc ctg caa   240
      Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
Thr Gly Leu Gln
       65                  70                  75
             80
      agc gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg
gat cct cgt tct   288
      Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp
Asp Pro Arg Ser
                   85                  90
        95
      ttt act gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt
ctt ggc cag       333
      Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
Leu Gly Gln
                  100                 105
   110
```

<210> SEQ ID NO 74
<211> LENGTH: 111
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 74

```
      Asp Ile Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly
Ala Pro Gly Gln
        1               5                  10
        15
      Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn
Ile Gly Ser Asn
                   20                  25
    30
      Thr Val Arg Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
Pro Lys Leu Leu
```

35 40 45

Ile Tyr Ser Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Pro Arg Ser
85 90 95
Phe Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

<210> SEQ ID NO 75
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Derivative of MOR03062; Antibody-VH Region; MOR03251
<400> SEQUENCE: 75

cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc gtt att tct aat atg tct tat act att tat tat gct gat tct gtt 192
Ser Val Ile Ser Asn Met Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acg gtt agc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 76
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 76

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

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

Ser Val Ile Ser Asn Met Ser Tyr Thr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 77
<211> LENGTH: 339
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(339)
<223> OTHER INFORMATION: Derivative of MOR03062; Antibody-VL Region; MOR03251
<400> SEQUENCE: 77

gat atc gca ctg acc cag cca gct tca gtg agc ggc tca cca ggt cag 48

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

agc att acc atc tcg tgt acg ggt act agc agc gat ggt ggt ggt tat 96
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
20 25 30

aat act gtg tct tgg tac cag cag cat ccc ggg aag gcg ccg aaa ctt 144
Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

atg att tat tat gtt cat aag cgt ccc tca ggc gtg agc aac cgt ttt 192
Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

agc gga tcc aaa agc ggc aac acc gcg agc ctg acc att agc ggc ctg 240
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

caa gcg gaa gac gaa gcg gat tat tat tgc cag tct tgg gat ctt tct 288
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
85 90 95

gtt cat cag gtt gtg ttt ggc ggc ggc acg aag tta acc gtt ctt ggc 336
Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

cag 339

Gln

<210> SEQ ID NO 78
<211> LENGTH: 113
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 78

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Gly Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Tyr Val His Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Trp Asp Leu Ser
85 90 95

Val His Gln Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln

<210> SEQ ID NO 79
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:

<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR03252
<400> SEQUENCE: 79
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
agc gtt att tct aat tat tct tgg cat att tat tat gct gat tct gtt 192
Ser Val Ile Ser Asn Tyr Ser Trp His Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336

Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acg gtt agc tca
348
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 80
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 80

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

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

Ser Val Ile Ser Asn Tyr Ser Trp His Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 81
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR03253
<400> SEQUENCE: 81

cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc gtt att tct aat atg ggt ttt gag att tat tat gct gat tct gtt 192
Ser Val Ile Ser Asn Met Gly Phe Glu Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acg gtt agc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 82
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 82

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

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

Ser Val Ile Ser Asn Met Gly Phe Glu Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 83
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR03255
<400> SEQUENCE: 83

cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

agc gtt att tct aat cgt tct tct tat att tat tat gct gat tct gtt 192
Ser Val Ile Ser Asn Arg Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr

```
Ala Asp Ser Val
          50                  55                  60
      aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa
aac acc ctg tat   240
      Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
Asn Thr Leu Tyr
       65                  70                  75
            80
      ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc
gtg tat tat tgc   288
      Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
Val Tyr Tyr Cys
                   85                  90
        95
      gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa
ggc acc ctg gtg   336
      Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val
                  100                 105
   110
      acg gtt agc tca
                348
      Thr Val Ser Ser
              115

<210> SEQ ID NO 84
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 84
      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
      Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val
              35                  40
```

45
Ser Val Ile Ser Asn Arg Ser Ser Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 85
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Antibody-VH Region; MOR03257
<400> SEQUENCE: 85
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc ttt tct tct tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt

ctc gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val
35 40
45
agc gtt att tct aat cgt ggt aat tat att tat tat
gct gat tct gtt 192
Ser Val Ile Ser Asn Arg Gly Asn Tyr Ile Tyr Tyr
Ala Asp Ser Val
50 55 60
aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa
aac acc ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
Asn Thr Leu Tyr
65 70 75
80
ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc
gtg tat tat tgc 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
Val Tyr Tyr Cys
85 90
95
gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa
ggc acc ctg gtg 336
Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val
100 105
110
acg gtt agc tca
348
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 86
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 86
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
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val
35 40
45
Ser Val Ile Ser Asn Arg Gly Asn Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val
100 105
110
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 87
<211> LENGTH: 348
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human
<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(348)
<223> OTHER INFORMATION: Derivative of MOR03075;
Antibody-VH Region;
MOR03258
<400> SEQUENCE: 87
cag gtg caa ttg gtg gaa agc ggc ggc ggc ctg gtg
caa ccg ggc ggc 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

```
Gln Pro Gly Gly
        1               5                  10
       15
      agc ctg cgt ctg agc tgc gcg gcc tcc gga ttt acc
ttt tct tct tat   96
      Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
Phe Ser Ser Tyr
                  20                  25
    30
      ggt atg cat tgg gtg cgc caa gcc cct ggg aag ggt
ctc gag tgg gtg   144
      Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
Leu Glu Trp Val
              35                  40
45
      agc gtt att tct aat cag tct aat tat att tat tat
gct gat tct gtt   192
      Ser Val Ile Ser Asn Gln Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr
Ala Asp Ser Val
          50                  55                  60
      aag ggt cgt ttt acc att tca cgt gat aat tcg aaa
aac acc ctg tat   240
      Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
Asn Thr Leu Tyr
       65                  70                  75
           80
      ctg caa atg aac agc ctg cgt gcg gaa gat acg gcc
gtg tat tat tgc   288
      Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
Val Tyr Tyr Cys
                  85                  90
        95
      gcg cgt aat aag gtt ggt ttt gat gtt tgg ggc caa
ggc acc ctg gtg   336
      Ala Arg Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val
                 100                 105
   110
      acg gtt agc tca
                348
      Thr Val Ser Ser
```

<210> SEQ ID NO 88
<211> LENGTH: 116
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 88
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
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Ser Asn Gln Ser Asn Tyr Ile 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 Asn Lys Val Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 89
<211> LENGTH: 354
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: human

<220> FEATURE:
<221> NAME/KEY: CDS
<222> LOCATION: (1)..(354)
<223> OTHER INFORMATION: Derivative of MOR03075; Antibody-VL Region; MOR03258
<400> SEQUENCE: 89

cag gtg caa ttg gtt cag agc ggc gcg gaa gtg aaa aaa ccg ggc gcg 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

agc gtg aaa gtg agc tgc aaa gcc tcc gga tat acc ttt act ggt ttt 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
20 25 30

tat att aat tgg gtc cgc caa gcc cct ggg cag ggt ctc gag tgg atg 144
Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ggc tgg atc aat ccg tat tct ggc aat acg cgt tac gcg cag aag ttt 192
Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

cag ggc cgg gtg acc atg acc cgt gat acc agc att agc acc gcg tat 240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gaa ctg agc agc ctg cgt agc gaa gat acg gcc gtg tat tat tgc 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90

95
gcg cgt tct cct gtt tat tat aag tat gat tat tgg ggc caa ggc acc 336
Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg gtg acg gtt agc tca 354
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO 90
<211> LENGTH: 118
<212> TYPE: PRT
<213> ORGANISM: human
<400> SEQUENCE: 90

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Val Tyr Tyr Lys Tyr Asp Tyr Trp

as-87112 53214AWO_Translation_Sequence_Disclosure

```
Gly Gln Gly Thr
                100                 105
    110
       Leu Val Thr Val Ser Ser
                115
```

LISTADO DE SECUENCIAS
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT AND MORPHOSYS AG
PCT/EP2005/012185

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-046634- -00000-0000

Fecha: 2008-05-08 16:22:43 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 448

ıercio
NCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de 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 [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 08 MAYO 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 451

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
MORPHOSYS AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 46634
	Solicitud internacional	pct/ep2005/012185
	Fecha inicio fase nacional	09/06/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	6202
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 25 JUN. 2008

ALIX CARMENZA CEPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jfernand