



No. 13-271946-00000-0000

Fecha: 2013-11-19 16:44:37
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“PROTEÍNAS DE UNIÓN A BCMA
(CD269/TNFRSF17)”.**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07K 16/28**

71. SOLICITANTE **GLAXO GROUP LIMITED.**

DOMICILIO **MIDDLESEX, REINO UNIDO.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **19 NOV 2013**



No. 13-271946- -00000-0000

Fecha: 2013-11-19 16:44:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR in
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL-PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/059762	Fecha 24/05/12
Publicación Internacional No.		WO 2012/163805 A1	Fecha 06/12/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"PROTEÍNAS DE UNIÓN A BCMA (CD269/TNFRSF17)"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07K 16/28			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4	GLAXO GROUP LIMITED		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido.		3264270	
CIUDAD		E-MAIL	
Middlesex		notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
		Inglaterra y Gales.	
PAÍS DE RESIDENCIA		Reino Unido	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ALGATE		Paul	Reino Unido
2. CLEGG		Stephanie Jane	Reino Unido
3. CRAIGEN		Jennifer, L.	Reino Unido
4. HAMBLIN		Paul Andrew	Reino Unido
5. LEWIS		Alan Peter	Reino Unido
6. PARMAR		Radha Shah	Reino Unido
7. MAYES		Patrick	Reino Unido
8. WATTAM		Trevor Anthony Kenneth	Estados Unidos de América
			Reino Unido
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	Washington	Issaquah	1. 580 Kalmia Place NW, Issaquah, Washington, Estados Unidos de América.
Reino Unido		Hertfordshire	2. GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, Reino Unido.
Reino Unido		Hertfordshire	3. GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, Reino Unido.
Reino Unido		Hertfordshire	4. GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, Reino Unido.
Reino Unido		Hertfordshire	5. GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, Reino Unido.
Reino Unido		Hertfordshire	6. GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, Reino Unido.
Estados Unidos de América	Pennsylvania	Collegeville	7. GlaxoSmithKline, 1250 S. Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426-0989, Estados Unidos de América.
Reino Unido		Hertfordshire	8. GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, Reino Unido.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Calle 72 No 5-83 Piso 5to		3264270	
CIUDAD		E-MAIL	
Bogotá		notificacionespatentes@lloredacamacho.com	
PAÍS		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	
Colombia			

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/490,732	11/05/27
2. Estados Unidos de América		US	61/647,196	12/05/15
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-112536	Fecha 05-11-2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 174		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 31		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 21		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional de		

• VER ANEXO CD

	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: <u>13</u> / <u>11</u> / <u>19</u> AAAA MM DD	Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13 - 271946 -	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones: el CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 9 ARCHIVOS: 9 EN FORMATO P.D.F, los cuales fueron PROCESADOS. UBICADO EN el Folio 3

ce.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 112536

Bogotá D.C., Noviembre 05 de 2013 - 17:08:26

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	433561870	05/11/2013	13.740.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				<u>\$500.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

*****_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-271946- -00000-0000

Fecha: 2013-11-19 16:44:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 5 de 2013 - 17:08:31



No. 13-271946- -00000-0000

Fecha: 2013-11-19 16:44:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

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

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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

PROTEÍNAS DE UNIÓN A BCMA (CD269/TNFRSF17)

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a proteínas de unión a antígeno y
5 fragmentos de las mismas que se unen específicamente a Antígeno de
Maduración de Linfocitos B (BCMA), particularmente BCMA humano (hBCMA)
y que inhiben la unión de BAFF y APRIL con el receptor de BCMA. Se desvelan
adicionalmente composiciones farmacéuticas, exploración y procedimientos de
tratamientos médico.

10

SECTOR: Industria farmacéutica, específicamente proteínas de unión que se
unen específicamente a antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) y en
particular BCMA humano (hBCMA), composiciones farmacéuticas que los
comprenden y métodos de preparación.

15

PROTEÍNAS DE UNIÓN A BCMA (CD269/TNFRSF17)

Campo de la invención

La presente invención se refiere a proteínas de unión a antígeno y fragmentos de las mismas que se unen específicamente a antígeno de
5 maduración de linfocitos B (BCMA) y en particular BCMA humano (hBCMA).

La presente invención también se refiere a procedimientos para tratar enfermedades o trastornos con dichos fragmentos de unión a antígeno, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos fragmentos de unión a antígenos y procedimientos de preparación. Otras realizaciones de la presente
10 invención resultarán evidentes a partir de la descripción posterior.

Antecedentes de la invención

BCMA (CD269 o TNFRSF17) es un miembro de la superfamilia de receptores de TNF. Es un receptor de membrana integral no glucosilado para los ligandos BAFF y APRIL. Los ligandos de BCMA también puede unirse a
15 receptores adicionales: TACI (activador transmembrana y modulador de calcio y agente de interacción con el ligando de ciclofilina), que se une a APRIL y BAFF; así como BAFF-R (receptor BAFF o BR3), que muestra afinidad restringida pero alta por BAFF. Juntos, estos receptores y sus ligandos correspondientes regulan diferentes aspectos de la inmunidad humoral,
20 desarrollo de linfocitos B y homeostasis.

La expresión de BCMA está típicamente restringida al linaje de linfocitos B y se ha indicado que aumenta en diferenciación de linfocitos B terminales. BCMA se expresa por blastos de plasma humano, células plasmáticas de amígdalas, bazo y médula ósea, pero también por linfocitos B de memoria de
25 las amígdalas y por linfocitos B de centro germinal, que tienen un fenotipo bajo de TACI-BAFFR (Darce y col, 2007). BCMA está prácticamente ausente en linfocitos B de memoria y vírgenes (Novak y col, 2004a y b). El antígeno BCMA se expresa en la superficie celular de modo que es accesible para el

anticuerpo, pero también se expresa en el Golgi. Como se sugiere por su perfil de expresión, la señalización de BCMA, típicamente ligada con supervivencia y proliferación de linfocitos B, es importante en las etapas tardías de diferenciación de linfocitos B, así como la supervivencia de células plasmáticas de médula ósea de larga vida (O'Connor y col, 2004) y plasmoblastos (Avery y col, 2003). Además, como BCMA se une a APRIL con alta afinidad, se sugiere que el eje de señalización BCMA-APRIL predomina en las etapas tardías de diferenciación de linfocitos B, siendo quizás la interacción fisiológicamente más relevante.

El mieloma múltiple (MM) es un tumor maligno de linfocitos B clonal que se produce en múltiples sitios dentro de la médula ósea antes de propagarse a la circulación, *de novo*, o como una progresión a partir de gammapatía monoclonal de importancia indeterminada (MGUS). Se caracteriza habitualmente por aumentos de actividad de osteoclastos y paraproteínas, así como hipercalcemia, citopenia, disfunción renal, hiperviscosidad y neuropatía periférica. También son habituales reducciones tanto en los niveles de anticuerpo normal como en los números de neutrófilos, lo que conduce a una susceptibilidad a infección con riesgo para la vida. Se ha implicado a BCMA en el crecimiento y supervivencia de líneas celulares de mieloma *in vitro* (Novak y col, 2004a y b; Moreaux y col, 2004).

Se ha indicado que la expresión de BCMA (tanto transcrito como proteína) se correlaciona con progresión de enfermedad en MM. Usando micromatrices Affymetrix, se demostró que los genes *TACI* y *BCMA* se sobreexpresaron en células de mieloma múltiple (MMC) en comparación con sus homólogos normales (Moreaux y col, 2004). Se ha usado análisis de expresión génica para comparar células de mieloma humanas con células plasmáticas purificadas de pacientes con MGUS y de médula ósea normal así como con células de tumor primario de leucemias de linaje de linfocitos B

(Bellucci y col, 2005). El gen de BCMA se expresó en gran medida en todas las muestras de mieloma. Aunque las células plasmáticas purificadas de pacientes con MGUS tuvieron expresión más baja de BCMA, no hubo diferencia significativa en comparación con la expresión hallada en células plasmáticas normales o células de mieloma. Por el contrario, la expresión de BCMA fue

5 normales o células de mieloma. Por el contrario, la expresión de BCMA fue significativamente más baja en leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (CLL), leucemia linfocítica aguda pre-B (ALL) y ALL de linfocitos T (T-ALL).

Los modelos de ratón que sobre-expresan de forma transgénica BAFF o APRIL tienen un aumento significativo en linfomas de linfocitos B (Batten y col, 2004 - BAFF; Planelles y col, 2004 - APRIL). En los seres humanos, se ha

10 detectado exceso de BAFF y APRIL en los sueros y micro-ambientes de pacientes con varios tumores malignos de linfocitos B, así como otros trastornos de linfocitos B.

Todas las referencias de patente y bibliografía desveladas dentro de la presente memoria descriptiva se incorporan expresamente y en su totalidad en

15 el presente documento por referencia.

Breve Descripción de las Figuras

Figura 1: Ensayo de unión de FMAT - Figura que muestra los resultados del ensayo de FMAT con respecto a unión del anticuerpo CA8 con células HEK293 que expresan BCMA humano y de cynomolgus. El CA8 quimérico humano se

20 une bien a células que expresan BCMA humano y de cynomolgus.

Figura 2: Ensayo de unión de ELISA - Figura que muestra los resultados de ELISA con respecto a anticuerpos CA8 que se unen a proteínas recombinantes de BCMA humanas y de cynomolgus. Esta muestra claramente que los anticuerpos CA8 quiméricos humanos se unen igualmente a proteínas BCMA

25 humanas y de cynomolgus.

Figura 3: Ensayo de unión BiaCore - Figura que muestra la unión de CA8 con proteínas BCMA-Fc, TACI-Fc y BAFF-R-Fc en el experimento de Biacore.

El anticuerpo quimérico CA8 no se une a proteínas TACI o BAFF-R.

Figura 4: Ensayo de unión a células - Figura que muestra unión de S307118G03, S3222110D07, S332121F02 y S332126E04 murinos con células de mieloma múltiple H929 y S3322110D07, S332121F02 y S332126E04 con las células ARH77 transfectadas con BCMA como se determinó por FACS.

La línea celular de mieloma múltiple H929 o células transfectantes que expresaban BCMA ARH77-hBCMA 10B5 se tiñeron con anticuerpos murinos anti-BCMA (histograma sólido) o control de isotipo de IgG2a murino (histogramas abiertos). Las células se analizaron por FACS para detectar anticuerpo unido a las células.

Figura 5: Ensayo de unión a células - Figura que muestra unión de CA8 quimérico con un panel de líneas celulares de mieloma múltiple como se determinó por FACS. La unión con H929, OPM-2, JJN-3 y U266 se ensayó por citometría de flujo y los valores de intensidad de fluorescencia media (MFI) se midieron para determinar la unión. Se usó Synagis como un control de isotipo irrelevante.

Figura 6: Ensayo de unión a células - Figura que muestra curvas de unión de variantes de CA8 humanizadas con células ARH77 transfectadas con BCMA (A) y células de mieloma múltiple H929 (B) como se determinó por FACS. Se ensayaron las variantes humanizadas, J6M0, J6M1, J6M2, J9M0, J9M1 y J9M2 por citometría de flujo y los valores de intensidad de fluorescencia media (IFM) se midieron para determinar la unión en comparación con la quimera de CA8.

Figura 7: Ensayos de neutralización de ligando -

(A y B) Figura que muestra la capacidad de CA8 y J6M0 para neutralizar la unión de BAFF o APRIL recombinante con BCMA recombinante con el que se ha revestido una placa de ELISA. Los valores de DO se usaron para calcular la inhibición mediada por anticuerpo de la señal máxima conseguida por el ligando relevante solo que se une a BCMA recombinante. Se presentan datos

como porcentaje de inhibición de la señal máxima. Los anticuerpos ensayados fueron CA8 quimérico y CA8 humanizado versión J6M0 en forma tanto de tipo silvestre como afucosilado (Potelligent).

(A) Neutralización de unión del ligando BAFF, (B) Neutralización de unión de
5 ligando APRIL.

(C) Figura que muestra la capacidad del anticuerpo de BCMA J6M0 en la inhibición de fosforilación inducida por APRIL o BAFF de NFkappaB en células H929. Las células H-929 se lavaron 3 veces para retirar cualquier sBCMA y se resuspendieron en medio sin suero. Se añadió anticuerpo J6M0 potelligent a
10 una placa de 96 pocillos para proporcionar una concentración de pocillo final hasta 100 µg/ml junto con ligando BAFF o APRIL para proporcionar una concentración de pocillo final de 0,6 o 0,2 µg/ml respectivamente. Las células H-929 se sembraron después a $7,5 \times 10^4$ células/pocillo en medio sin suero. 30 minutos después, las células se lisaron y se midieron los niveles de NFkappaB
15 fosforilado usando un ensayo MSD de pNFkappaB. Lector de MSD 502819. Estos son datos de un experimento independiente. Cada punto de datos es la media/DT de dos repeticiones.

Figura 8: Ensayo de ADCC - Figura que muestra la actividad de ADCC de CA8 quimérico y CA8 defucosilado (potenciado con Fc) con células diana que
20 expresan BCMA.

Se incubaron células NK humanas con células diana transfectadas con BCMA ARH77 10b5 marcadas con europio en presencia de diversas concentraciones de anticuerpo. Se midió la liberación de europio de las células diana y se calculó la lisis específica. (A) Curvas de respuesta a dosis de ADCC
25 de CA8 quimérico en comparación con control de isotipo. (B) Curvas de respuesta a dosis de ADCC para CA8 quimérico y CA8 quimérico defucosilado (potenciado con Fc), frente a la línea celular que expresa BCMA ARH77 10b5.

Figura 9: Ensayo de ADCC - Figura que muestra el ensayo de ADCC en anticuerpos humanizados CA8 usando células diana que expresan ARH77 BCMA.

Se incubaron PBMC humanas con células diana transfectadas con BCMA ARH77 marcado con europio en presencia de una serie de concentraciones de las series J5, J6, J7, J8 o J9 de anticuerpos CA8 humanizados. Se midió la liberación de europio de las células diana y se calculó la lisis específica. Se muestran los valores de CE50 en $\mu\text{g/ml}$.

Figura 10: Ensayo de ADCC - Figura que muestra actividad ADCC de H3L0 quimérico, S332121F02 **(A)**, S3322110D07 **(B)** S307118G03 **(C)** y S307118G03 humanizado **(D)** frente a células diana ARH7710B5 con células NK purificadas como células efectoras. Las células diana NK humanas se incubaron con células diana transfectadas con BCMA ARH77 10b5 marcadas con europio en presencia de diversas concentraciones de anticuerpo. Se midió la liberación de europio de las células diana y se calculó la lisis específica.

Figura 11: Curvas de respuesta a dosis de ensayo de viabilidad - Figura que muestra las curvas de respuesta a dosis en un ensayo de viabilidad celular con respecto al anticuerpo CA8 quimérico, conjugados de anticuerpo-fármaco CA8 quimérico-vcMMAE y CA8 quimérico-mcMMAF en líneas celulares de mieloma múltiple humanas **(A)** NCI-H929 **(B)** U266-B1 **(C)** JJN3 y **(D)** OPM2. Se añadió anticuerpo a las células y se midió el número de células viables después de 96 horas usando CelltiterGlo. Los puntos de datos representan la media de mediciones de CellTiterGlo por triplicado. Las barras de error representan el error típico.

Figura 12: Impacto de anticuerpo quimérico CA8 en el ciclo celular.

(A) Histogramas del ciclo celular de células NCI-H929 tratadas con CA8 quimérico no conjugado, ADC de CA8 quimérico-vcMMAE o ADC de CA8 quimérico- mcMMAF a 50 ng/ml para los puntos temporales indicados. Se usó

Paclitaxel (100 nM) como un control positivo para detención del ciclo celular en G2/M y muerte celular. Se usó IgG1 humana de control como un control negativo. Se llevó a cabo análisis del ciclo celular en los tiempos mostrados en los gráficos. **(B)** Cuantificación de la población de células con ADN 4N
 5 indicativa de detención en G2/M y **(C)** población de células con ADN sub-2N indicativo de muerte celular para cada uno de los tratamientos indicados. Las células se sembraron en placas de 12 pocillos (2×10^5 células por pocillo en 1 ml de RPMI + FBS 10 %). Se añadió anticuerpo o ADC 6 horas después de la siembra de células.

10 **Figura 13: Impacto de CA8 quimérico en fosfo-histona H3.**

El tratamiento con CA8 ADC quimérico da como resultado aumento de la tinción de fosfo-histona H3 de células NCI-H929.

(A, B) representaciones de puntos de células teñidas con yoduro de propidio para medir el contenido de ADN (FL3-H), eje x, y anticuerpo anti-fosfo-
 15 histona H3 (Thr11) (FL1-H), eje y, después del tratamiento con IgG de control **(A)** o CA8 quimérico-mcMMAF **(B)**. **(C)** Cuantificación de células NCI-H929 positivas para fosfo histona H3 después de un tratamiento de 48 horas con las concentraciones indicadas de ADC de CA8 quimérico. Se usó Paclitaxel (100 nM) como un control positivo para la detención mitótica y se usó IgG1
 20 quimérica de control como un control negativo. Las células se sembraron en placas de 12 pocillos (2×10^5 células por pocillo en 1 ml de RPMI + FBS 10 %). Se añadió anticuerpo o ADC 6 horas después de la siembra de células.

Figura 14: Impacto de CA8 quimérico en Anexina-V.

El tratamiento con ADC CA8 quimérico da como resultado aumento de la
 25 tinción de Anexina-V de células NCI-H929.

(A) Histogramas de Anexina-V-FITC (FL1-H; paneles superiores) y tinción con yoduro de propidio de células vivas (FL3-H; paneles inferiores) después del tratamiento con concentraciones crecientes de ADC de CA8 quiméricos. **(B)**

Cuantificación de células NCI-H929 positivas para Anexina-V después de un tratamiento de 96 horas con las concentraciones indicadas de ADC de CA8 quimérico. Se usó Paclitaxel (100 nM) como un control positivo para apoptosis y se usó IgG1 quimérica de control como un control negativo. Las células se sembraron en placas de 12 pocillos (2×10^5 células por pocillo en 1 ml de RPMI + FBS 10 %). Se añadió anticuerpo o ADC 6 horas después de la siembra de células.

Figura 15: Curvas de respuesta a dosis de ensayo de viabilidad - Figura que muestra curvas de respuesta a dosis para el no conjugado (desnudo) y conjugados de anticuerpo-fármaco de vcMMAE y mcMMAF de anticuerpos CA8 quimérico o J6M0 humanizado. Se ensayaron conjugados de fármacos con anticuerpos frente a las líneas celulares de mieloma múltiple humano NCI-H929 y OPM2.

Figura 16: Curvas de respuesta a dosis de ensayo de viabilidad - Figura que muestra las curvas de respuesta a dosis para los anticuerpos no conjugados, conjugados de anticuerpo-fármaco con vcMMAE y mcMMAF de anticuerpos murinos anti-BCMA S332121F02, S322110D07, S332126E04 y S307118G03 en líneas celulares de mieloma múltiple humano NCI-H929 y U266 -B1.

Figura 17: Actividad ADCC de moléculas ADC J6M0 - Figura que muestra ensayo de ADCC en anticuerpos J6M0 usando células diana que expresan BCMA ARH77. Se incubaron PBMC humanas con células diana transfectadas con BCMA ARH77 marcadas con europio en presencia de una serie de concentraciones de anticuerpos de BCMA J6M0 WT y Potelligent conjugados con MMAE, MMAF o se controló la liberación de europio no conjugado en el lector de multimarca Victor 2 1420.

Figura 18 Curvas de respuesta a dosis de ADCC de CA8 J6M0 Potelligent frente a un panel de 5 líneas de mieloma múltiple – Se incubaron PBMC

humanas con células diana de mieloma múltiple en presencia de diversas concentraciones de anticuerpo CA8 J6M0 Potelligent a una relación E:T de 50:1 durante 18 horas. El porcentaje de células diana que permanecen en la mezcla de efector más diana se midió después por FACS usando un anticuerpo anti-CD138 marcado con fluorescencia para detectar las células diana y se calculó el porcentaje de citotoxicidad. A) Curvas de respuesta a dosis ejemplares para CA8 J6M0 Potelligent frente a las cinco líneas celulares de mieloma múltiple ensayadas. Cada punto de datos es de un valor de ensayo sencillo.

Figura 19 Efecto de aumento de dosis de J6M0 y J6M0 conjugado con fármaco en el crecimiento y establecimiento de células NCI-H929 en ratones CB.17 SCID. Volúmenes tumorales calculados de tumores de NCI-H929 en ratones CB17 SCID después de dosificación intraperitoneal dos veces por semana de 50 ó 100 µg de J6M0 anti-BCMA o control de isotipo de IgG1 no conjugado o conjugado con MMAE o MMAF durante 2 semanas. Los puntos de datos representan volumen tumoral medio de n = 5 por grupo.

Figura 20 - Determinación de niveles de BCMA soluble en suero de voluntarios sanos y pacientes con mieloma. Se recogieron muestras de suero de pacientes con MM. Las muestras fueron de una diversidad de etapas (enfermedad progresiva, remisión, recaída, nuevo diagnóstico y otros). Las muestras mostradas en la figura son las de suero diluido 1/500 antes del ensayo.

Se usó un kit de ELISA de tipo sándwich de BCMA/TNFRSF17 humano de R & D Systems que mide los niveles de BCMA humano soluble para detectar BCMA siguiendo el protocolo convencional proporcionado con el kit.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona proteínas de unión a antígeno que se unen a dianas unidas a membrana y siendo la proteína de unión a antígeno

capaz de internalización. En una realización adicional se proporciona un inmunoconjugado que comprende la proteína de unión a antígeno de la presente invención y un agente citotóxico. En una realización adicional la proteína de unión a antígeno tiene función efectora ADCC, por ejemplo la

5 proteína de unión a antígeno tiene función efectora ADCC potenciada.

La presente invención proporciona proteínas de unión a antígeno que se unen específicamente a BCMA, por ejemplo anticuerpos que se unen específicamente a BCMA y que inhiben la unión de BAFF y/o APRIL con el receptor de BCMA. La presente invención también proporciona proteínas de

10 unión a antígeno que se unen específicamente a BCMA y que inhiben la unión de BAFF y/o APRIL con BCMA siendo la proteína de unión a antígeno capaz de unirse a Fc γ RIIIA o siendo capaz de función efectora mediada por Fc γ RIIIA.

Las proteínas de unión a antígeno de la presente invención se unen específicamente a BCMA e inhiben la unión de BAFF y/o APRIL con BCMA

15 teniendo la proteína de unión a antígeno unión potenciada con Fc γ RIIIA o teniendo función efectora mediada por Fc γ RIIIA potenciada. En una realización la proteína de unión a antígeno es capaz de internalización.

En un aspecto de la invención se proporciona una proteína de unión a antígeno de acuerdo con la invención como se describe en el presente

20 documento que se une a BCMA no unido a membrana, por ejemplo a BCMA del suero.

En una realización de la presente invención se proporciona un inmunoconjugado que comprende la proteína de unión a antígeno de la presente invención y un agente citotóxico.

25 En una realización adicional las proteínas de unión a antígeno se conjugan con una toxina tal como una auristatina. En una realización adicional más, el conjugado farmacológico es vcMMAE o mcMMAF.

Las proteínas de unión a antígeno de la presente invención están

relacionadas con, o derivan de, un anticuerpo monoclonal murino CA8. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada murina de CA8 se proporciona como SEC ID N° 7 y la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera murina de CA8 se proporciona como SEC ID N° 9.

Las proteínas de unión a antígeno de la presente invención se relacionan con, o derivan de, un anticuerpo monoclonal murino S336105A07. La secuencia de aminoácidos de región variable de cadena pesada murina de S336105A07 se proporciona como SEC ID N° 140 y la secuencia de aminoácidos de región variable de cadena ligera murina de S336105A07 se proporciona como SEC ID N° 144.

Otros anticuerpos monoclonales murinos de los que también pueden derivar proteínas de unión a antígeno de la presente invención se incluyen en la Tabla C.

Las regiones variables de cadena pesada (VH) de la presente invención pueden comprender las siguientes CDR o variantes de estas CDR (como se definen por Kabat (Kabat y col; Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987)):

CDRH1 se proporciona como SEQ ID N° 1 o SEC ID N° 182

CDRH2 se proporciona como SEQ ID N° 2 o SEC ID N° 183

CDRH3 se proporciona como SEQ ID N° 3 o SEC ID N° 184

Las regiones variables de cadena ligera (VL) de la presente invención pueden comprender las siguientes CDR o variantes de estas CDR (como se definen por Kabat (Kabat y col; Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987)):

CDRL1 se proporciona como SEQ ID N° 4 o SEC ID N° 185

CDRL2 se proporciona como SEQ ID N° 5 o SEC ID N° 186

CDRL3 se proporciona como SEQ ID N° 6 o SEC ID N° 187

La invención también proporciona una secuencia de polinucleótidos que codifica una región variable de cadena pesada de cualquiera de las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento, y un polinucleótido que codifica una región variable de cadena ligera de cualquiera de las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento.

La invención también proporciona una secuencia polinucleotídica que codifica una cadena pesada de cualquiera de las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento, y un polinucleótido que codifica una cadena ligera de cualquiera de las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento.

Tales polinucleótidos representan la secuencia codificante que corresponde a las secuencias polipeptídicas equivalentes, sin embargo se entenderá que tales secuencias polinucleotídicas podrían clonarse en un vector de expresión junto con un codón de partida, una secuencia señal apropiada y un codón de parada.

La invención también proporciona una célula huésped recombinante transformada o transfectada que comprende uno o más polinucleótidos que codifican una cadena pesada y/o una cadena ligera de cualquiera de las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la producción de cualquiera de las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento comprendiendo dicho procedimiento la etapa de cultivar una célula huésped que comprende un primer y segundo vector, comprendiendo dicho primer vector un polinucleótido que codifica una cadena pesada de cualquiera de las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento y comprendiendo dicho segundo vector un polinucleótido que codifica una cadena ligera de cualquiera de las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento, en un medio de cultivo

adecuado, por ejemplo medio de cultivo sin suero.

La invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión a antígeno como se describe en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno sensible a inhibición o bloqueo de BCMA tal como la modulación de la interacción entre BCMA y sus ligandos, BAFF o APRIL comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad
- 10 terapéuticamente eficaz de la proteína de unión a antígeno de la misma como se describe en el presente documento.

- Es por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar un enfoque terapéutico para el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con linfocitos B tales como enfermedades mediadas por células
- 15 plasmáticas o mediadas por anticuerpo, o tumores malignos de células plasmáticas tales como por ejemplo Mieloma Múltiple (MM). En particular es un objeto de la presente invención proporcionar proteínas de unión a antígeno, especialmente anticuerpos que se unen específicamente a BCMA (por ejemplo hBCMA) y modulan (es decir, inhiben o bloquean) la interacción entre BCMA y
- 20 sus ligandos tales como BAFF y/o APRIL en el tratamiento de enfermedades y trastornos sensibles a modulación de esa interacción.

- En un aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para tratar a un paciente humano aquejado de trastornos o enfermedades relacionados con linfocitos B tales como enfermedades mediadas por células
- 25 plasmáticas o mediadas por anticuerpos o tumores malignos de células plasmáticas tales como por ejemplo Mieloma Múltiple (MM) comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión a antígeno como se describe

en el presente documento.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para tratar a un paciente humano aquejado de Artritis Reumatoide, Psoriasis, Diabetes Mellitus de Tipo 1 o Esclerosis Múltiple
 5 comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión a antígeno como se describe en el presente documento.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención proporciona proteínas de unión a antígeno que se
 10 unen a dianas unidas a membrana y siendo la proteína de unión a antígeno capaz de internalización. En una realización adicional se proporciona un inmunoconjugado que comprende la proteína de unión a antígeno de la presente invención y un agente citotóxico. En una realización adicional la proteína de unión a antígeno tiene función efectora ADCC, por ejemplo la
 15 proteína de unión a antígeno tiene función efectora ADCC potenciada.

En una realización tal se proporcionan proteínas de unión a antígeno o fragmentos de las mismas que se unen específicamente a BCMA, por ejemplo que se unen específicamente a BCMA humano (hBCMA) y que inhiben la unión de BAFF y/o APRIL con el receptor de BCMA.

20 En una realización adicional las proteínas de unión a antígeno o fragmentos de la presente invención se unen específicamente a BCMA e inhibe la unión de BAFF y/o APRIL con BCMA teniendo las proteínas de unión a antígeno o fragmentos de las mismas la capacidad para unirse a Fc γ RIIIA y mediar en funciones efectoras mediadas por Fc γ RIIIA, o tener función efectora
 25 mediada por Fc γ RIIIA potenciada. En una realización de la invención como se proporciona en el presente documento las proteínas de unión a antígeno son capaces de internalización.

En un aspecto de la invención se proporciona una proteína de unión a

antígeno de acuerdo con la invención como se describe en el presente documento que se une a BCMA no unido a membrana, por ejemplo a BCMA del suero.

En un aspecto de la invención se proporciona una proteína de unión a
5 antígeno como se describe en el presente documento comprendiendo la proteína de unión a antígeno CDRH3 de SEC ID N° 3 o una variante de SEC ID N° 3.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una proteína de unión a antígeno como se describe en el presente documento comprendiendo
10 adicionalmente la proteína de unión a antígeno uno o más de: CDR H3 de SEC ID N° 1, CDRH2: SEC ID N° 2: CDRL1: SEC ID N° 4, CDRL2: SEC ID N° 5 y/o CDRL3: SEC ID N° 6 y/o variantes de las mismas.

En un aspecto de la invención se proporciona una proteína de unión a antígeno como se describe en el presente documento comprendiendo la
15 proteína de unión a antígeno CDRH3 de SEC ID N° 184 o una variante de SEC ID N° 184.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una proteína de unión a antígeno como se describe en el presente documento comprendiendo adicionalmente la proteína de unión a antígeno uno o más de: CDR H1 de SEC
20 ID N° 182, CDRH2: SEC ID N° 183, CDRL1: SEC ID N°: 185, CDRL2: SEC ID N° 186 y/o CDRL3: SEC ID N° 187 y/o variantes de las mismas.

En un aspecto adicional más la proteína de unión a antígeno comprende CDR H3 de SEC ID N° 3, CDRH2: SEC ID N° 2, CDR H1 de SEC ID N° 1, CDRL1: SEC ID N° 4, CDRL2: SEC ID N° 5 y CDRL3: SEC ID N° 6.

25 En un aspecto adicional más la proteína de unión a antígeno comprende CDR H3 de SEC ID N° 184, CDRH2: SEC ID N° 183, CDRH1 de SEC ID N° 182, CDRL1: SEC ID N° 185, CDRL2: SEC ID N° 186 y CDRL3: SEC ID N° 187.

Las proteínas de unión a antígeno de la presente invención pueden comprender regiones variables de cadena pesada y regiones variables de cadena ligera de la invención que pueden tomar el formato de la estructura de un anticuerpo natural o fragmento funcional o equivalente del mismo. Una

5 proteína de unión a antígeno de la invención puede comprender por lo tanto las regiones VH de la invención con el formato de un anticuerpo de longitud completa, un fragmento (Fab')₂, un fragmento Fab o equivalente de los mismos (tales como scFv, bi- tri- o tetracuerpos, Tandab, etc.), cuando se emparejan con una cadena ligera apropiada. El anticuerpo puede ser un IgG1, IgG2, IgG3,

10 o IgG4; o IgM; IgA, IgE o IgD o una variante modificada de los mismos. El dominio constante de la cadena pesada de anticuerpo puede seleccionarse en consecuencia. El dominio constante de cadena ligera puede ser un dominio constante kappa o lambda. Además, la proteína de unión a antígeno puede comprender modificaciones de todas las clases, por ejemplo dímeros de IgG,

15 mutantes de Fc que ya no se unen a receptores de Fc o median en la unión de C1q. La proteína de unión a antígeno también puede ser un anticuerpo quimérico del tipo descrito en el documento WO86/01533 que comprende una reacción de unión a antígeno y una región no de inmunoglobulina.

La región constante se selecciona de acuerdo con cualquier

20 funcionalidad requerida, por ejemplo una IgG1 puede demostrar capacidad lítica a través de unión a complemento y/o mediará en ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo).

Las proteínas de unión a antígeno de la presente invención derivan del anticuerpo murino que tiene las regiones variables como se describen en SEC

25 ID N° 7 y SEC ID N° 9 o equivalentes no murinos de las mismas, tales como variantes de rata, humanas, quiméricas o humanizadas de las mismas, por ejemplo derivan del anticuerpo que tiene las secuencias de cadena pesada variables como se describe en SEC ID N° 11, SEC ID N° 13, SEC ID N° 15,

SEC ID N° 17, SEC ID N° 19, SEC ID N° 21, SEC ID N° 23, SEC ID N° 25, SEC ID N° 27 y SEC ID N° 29 y/o las secuencias de cadena ligera variables como se describe en SEC ID N° 31, SEC ID N° 33 y/o SEC ID N° 35.

En otra realización, las proteínas de unión a antígeno de la presente
 5 invención derivan de un anticuerpo que tiene las secuencias de cadena pesada variables como se describen en SEC ID N° 116 o SEC ID N° 118 y/o las secuencias de cadena ligera variables como se describe en SEC ID N° 120 o SEC ID N° 122.

En otra realización, las proteínas de unión a antígeno de la presente
 10 invención derivan de un anticuerpo que tiene las secuencias de cadena pesada variables como se describen en SEC ID N° 140 y/o las secuencias de cadena ligera variables como se describe en SEC ID N° 144.

En un aspecto de la invención se proporciona una proteína de unión a antígeno que comprende un dominio variable de cadena pesada aislado
 15 seleccionado de una cualquiera de las siguientes: SEC ID N° 11, SEC ID N° 13, SEC ID N° 15, SEC ID N° 17, SEC ID N° 19, SEC ID N° 21, SEC ID N° 23, SEC ID N° 25, SEC ID N° 27, SEC ID N° 29, SEC ID N° 116 o SEC ID N° 118.

En otro aspecto de la invención se proporciona una proteína de unión a antígeno que comprende un dominio variable de cadena ligera aislado
 20 seleccionado de una cualquiera de las siguientes: SEC ID N° 31, SEC ID N° 33 o SEC ID N° 35, SEC ID N° 120 o SEC ID N° 122.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una proteína de unión a antígeno que comprende un dominio variable de cadena pesada aislado seleccionado de una cualquiera de las siguientes: SEC ID N° 11, SEC
 25 ID N° 13, SEC ID N° 15, SEC ID N° 17, SEC ID N° 19, SEC ID N° 21, SEC ID N° 23, SEC ID N° 25, SEC ID N° 27 y SEC ID N° 29 y un dominio variable de cadena ligera aislado seleccionado de una cualquiera de las siguientes: SEC ID N° 31, SEC ID N° 33 y/o SEC ID N° 35.

En un aspecto la proteína de unión a antígeno de la presente invención comprende una región variable de cadena pesada codificada por SEC ID N° 23 y una región variable de cadena ligera codificada por SEC ID N° 31.

En un aspecto la proteína de unión a antígeno de la presente invención
5 comprende una región variable de cadena pesada codificada por SEC ID N° 27 y una región variable de cadena ligera codificada por SEC ID N° 31.

En un aspecto la proteína de unión a antígeno de la presente invención comprende una región variable de cadena pesada codificada por SEC ID N° 29 y una región variable de cadena ligera codificada por SEC ID N° 31.

10 En un aspecto la proteína de unión a antígeno de la presente invención comprende una región variable de cadena pesada codificada por SEC ID N° 116 y una región variable de cadena ligera codificada por SEC ID N° 120.

En un aspecto la proteína de unión a antígeno de la presente invención comprende una región variable de cadena pesada codificada por SEC ID N°
15 118 y una región variable de cadena ligera codificada por SEC ID N° 122.

En un aspecto se proporciona un polinucleótido que codifica una cadena pesada variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 12, SEC ID N° 14, SEC ID N° 16, SEC ID N° 18, SEC ID N° 20, SEC ID N° 22, SEC ID N° 24, SEC ID N° 26, SEC ID N° 28, SEC ID N° 30, SEC ID N° 117, SEC ID
20 N° 119 o SEC ID N° 141.

En un aspecto se proporciona un polinucleótido que codifica una cadena ligera variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 32, SEC ID N° 34, SEC ID N° 36, SEC ID N° 121, SEC ID N° 123 o SEC ID N° 145.

En un aspecto adicional se proporciona un polinucleótido que codifica
25 una cadena pesada variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 24, SEC ID N° 28 o SEC ID N° 30 y un polinucleótido que codifica una cadena ligera variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 32 o SEC ID N° 34.

En un aspecto adicional más se proporciona un polinucleótido que codifica una cadena pesada variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 24 y un polinucleótido que codifica una cadena ligera variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 32.

- 5 En un aspecto adicional más se proporciona un polinucleótido que codifica una cadena pesada variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 117 y un polinucleótido que codifica una cadena ligera variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 121.

- 10 En un aspecto adicional más se proporciona un polinucleótido que codifica una cadena pesada variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 119 y un polinucleótido que codifica una cadena ligera variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 123.

- 15 En un aspecto adicional más se proporciona un polinucleótido que codifica una cadena pesada variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 141 y un polinucleótido que codifica una cadena ligera variable aislada comprendiendo dicho polinucleótido SEC ID N° 145.

- 20 En un aspecto adicional la proteína de unión a antígeno puede comprender una cualquiera de las cadenas variables pesadas como se describe en el presente documento en combinación con una cualquiera de las cadenas ligeras como se describe en el presente documento.

- 25 En un aspecto la proteína de unión a antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una o más CDR de acuerdo con la invención descrita en el presente documento, o uno o ambos de los dominios variables de cadena pesada o ligera de acuerdo con la invención descrita en el presente documento. En una realización la proteína de unión a antígeno se une a BCMA de primate. En una realización tal la proteína de unión a antígeno se une adicionalmente a BCMA de primate no humano, por ejemplo BCMA de macaco cynomolgus.

En otro aspecto, la proteína de unión a antígeno se selecciona del grupo que consiste en un dAb, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, diacuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, minianticuerpo y un minicuerpo.

En un aspecto de la presente invención la proteína de unión a antígeno
5 es un anticuerpo humanizado o quimérico, en un aspecto adicional el anticuerpo es humanizado.

En un aspecto el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.

En un aspecto de la presente invención se proporciona un anticuerpo con la secuencia de cadena pesada como se expone en SEC ID N°: 55, SEC
10 ID N°: 59 o SEC ID N°: 61.

En un aspecto de la presente invención se proporciona un anticuerpo con la secuencia de cadena ligera como se expone en SEC ID N°: 63 o SEC ID N°: 65.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un anticuerpo
15 con la secuencia de cadena pesada de SEC ID N°: 55 y una secuencia de cadena ligera como se expone en SEC ID N°: 63.

En una realización se proporciona una proteína de unión a antígeno que compite con una proteína de unión a antígeno de la invención como se describe en el presente documento. En una realización tal se proporciona por lo
20 tanto una proteína de unión a antígeno que compite con una proteína de unión a antígeno que comprende la secuencia variable de cadena pesada de SEC ID N° 23 y la región variable de cadena ligera de SEC ID N° 31.

En una realización adicional se proporciona por lo tanto una proteína de unión a antígeno que compite con una proteína de unión a antígeno que
25 comprende una secuencia variable de cadena pesada seleccionada de una de SEC ID N° 27, SEC ID N° 29, SEC ID N° 116, SEC ID N° 118 y SEC ID N° 140 y una región variable de cadena ligera seleccionada de una de SEC ID N° 31, SEC ID N° 120, SEC ID N° 122 y SEC ID N° 144.

En otro aspecto la proteína de unión a antígeno se une a BCMA humano con alta afinidad. Por ejemplo cuando se mide por Biacore la proteína de unión a antígeno se une a BCMA humano con una afinidad de 20 nM o menos, una afinidad de 15 nM o menos, una afinidad de 5 nM o menos, una afinidad de 1.000 pM o menos, una afinidad de 500 pM o menos, una afinidad de 400 pM o menos o 300 pM o menos o por ejemplo aproximadamente 120 pM. En una realización adicional la proteína de unión a antígeno se une a BCMA humano cuando se mide por Biacore de entre aproximadamente 100 pM y aproximadamente 500 pM, entre aproximadamente 100 pM y aproximadamente 400 pM o entre aproximadamente 100 pM y aproximadamente 300 pM. En una realización de la presente invención la proteína de unión a antígeno se une a BCMA con una afinidad de menos de 150 pM.

En una realización tal, esto se mide por Biacore, por ejemplo como se expone en el Ejemplo 4.

En otro aspecto la proteína de unión a antígeno se une a BCMA humano y neutraliza la unión de los ligandos BAFF y/o APRIL con el receptor de BCMA en un ensayo de neutralización celular en el que la proteína de unión a antígeno tiene una CI₅₀ de entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 500 nM, entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 100 nM, entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 50 nM, entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 25 nM o entre aproximadamente 5 nM y aproximadamente 15 nM. En una realización adicional de la presente invención la proteína de unión a antígeno se une a BCMA y neutraliza BCMA en un ensayo de neutralización celular en el que la proteína de unión a antígeno tiene una CI₅ de aproximadamente 10 nM.

En una realización tal, esto se mide por un ensayo de neutralización celular, por ejemplo como se expone en el Ejemplo 4.6.

Las proteínas de unión a antígeno, por ejemplo anticuerpos de la

presente invención pueden producirse por transfección de una célula huésped con un vector de expresión que comprende la secuencia codificante para la proteína de unión a antígeno de la invención. Un vector de expresión o plásmido recombinante se produce colocando estas secuencias codificantes para la proteína de unión a antígeno en asociación operativa con secuencias de control reguladoras convencionales capaces de controlar la replicación y expresión en, y/o secreción de, una célula huésped. Las secuencias reguladoras incluyen secuencias promotoras, por ejemplo, promotor de CMV y secuencias señal que pueden derivar de otros anticuerpos conocidos. De forma similar, puede producirse un segundo vector de expresión que tenga una secuencia de ADN que codifique una cadena pesada o ligera de proteína de unión a antígeno complementaria. En ciertas realizaciones este segundo vector de expresión es idéntico al primero excepto en lo que se refiere a las secuencias codificantes y marcadores seleccionables, para asegurar tanto como sea posible que cada cadena polipeptídica se exprese de forma funcional. Como alternativa, las secuencias codificantes de cadena pesada y ligera para la proteína de un antígeno pueden residir en un vector sencillo.

Una célula huésped seleccionada se co-transfecta por técnicas convencionales tanto con el primer como con el segundo vector (o simplemente se transfectan por un vector sencillo) para crear la célula huésped transfectada de la invención que comprende las cadenas ligeras y pesadas recombinantes o sintéticas. La célula transfectada se cultiva después por técnicas convencionales para producir la proteína de unión a antígeno modificada por ingeniería genética de la invención. La proteína de unión a antígeno que incluye la asociación de la cadena ligera y/o cadena pesada recombinante se explora a partir de cultivo por ensayo apropiado, tal como ELISA o RIA. Pueden emplearse técnicas convencionales similares para construir otras proteínas de unión a antígeno.

Pueden seleccionarse vectores adecuados para las etapas de clonación y subclonación empleadas en los procedimientos y construcción de las composiciones de la presente invención por un experto en la materia. Por ejemplo, puede usarse la serie de pUC convencional de vectores de clonación.

- 5 Un vector, pUC19 está disponible en el mercado de proveedores, tales como Amersham (Buckinghamshire, Reino Unido) o Pharmacia (Uppsala, Suecia). Adicionalmente, cualquier vector que sea capaz de replicar fácilmente, tenga una abundancia de sitios de clonación y genes seleccionables (por ejemplo, resistencia a antibióticos) y se manipule fácilmente puede usarse para
- 10 clonación. Por lo tanto, la selección del vector de clonación no es un factor limitante en la presente invención.

- Los vectores de expresión también pueden caracterizarse por genes adecuados para amplificar la expresión de las secuencias de ADN heterólogas, por ejemplo, el gen de dihidrofolato reductasa de mamífero (DHFR). Otras
- 15 secuencias de vector incluyen una secuencia señal de poli A, tal como de hormona de crecimiento bovina (BGH) y la secuencia promotora de betaglobina (betaglopro). Los receptores de expresión útiles en el presente documento pueden sintetizarse por técnicas bien conocidas por los expertos en la materia.

- Los componentes de tales vectores, por ejemplo, replicones, genes de
- 20 selección, potenciadores, promotores, secuencias señal y similares, pueden obtenerse de fuentes comerciales o naturales o sintetizarse por procedimientos conocidos para su uso en la dirección de la expresión y/o secreción del producto del ADN recombinante en un huésped seleccionado. Otros vectores de expresión apropiados de los que se conocen numerosos tipos en la técnica
- 25 para expresión de mamíferos, bacteriana, de insectos, de levadura y fúngica también pueden seleccionarse para este fin.

La presente invención también abarca una línea celular transfectada con un plásmido recombinante que contiene las secuencias codificantes de las

proteínas de unión a antígeno de la presente invención. Las células huésped útiles para la clonación y otras manipulaciones de estos vectores de clonación también son convencionales. Sin embargo, pueden usarse células de diversas cepas de *E. coli* para la replicación de los receptores de clonación y otras
5 etapas en la construcción de proteínas de unión a antígeno de la presente invención.

Las células huésped o líneas celulares adecuadas para la expresión de las proteínas de unión a antígeno de la invención incluyen células de mamífero tales como NS0, Sp2/0, CHO (por ejemplo DG44), COS, HEK, un fibroblasto
10 (por ejemplo 3T3) y células de mieloma, por ejemplo puede expresarse en una célula de mieloma o CHO. Pueden usarse células humanas, permitiendo de este modo que la molécula se modifique con patrones de glucosilación humanos. Como alternativa, pueden emplearse otras líneas celulares eucariotas. Se conocen en la técnica la selección de células huésped de
15 mamífero adecuadas y procedimientos para transformación, cultivo, amplificación, exploración y producción de productos y purificación. Véase, por ejemplo, Sambrook y col., mencionado anteriormente.

Las células bacterianas puede demostrar ser útiles como células huésped adecuadas para la expresión de los Fab recombinantes u otras
20 realizaciones de la presente invención (véase, por ejemplo, Plückthun, A., Immunol. Rev., 130: 151-188 (1992)). Sin embargo, debido a la tendencia de las proteínas expresadas en células bacterianas a estar en una forma desplegada o plegada de forma inapropiada o en una forma no glucosilada, cualquier Fab recombinante producido en una célula bacteriana tendría que
25 explorarse con respecto a retención de capacidad de unión a antígeno. Si la molécula expresada por la célula bacteriana se produjo en una forma plegada de forma apropiada, esa célula bacteriana sería un huésped deseable, o en realizaciones alternativas la molécula puede expresarse en el huésped

bacteriano y después volver a plegarse posteriormente. Por ejemplo, diversas cepas de *E. coli* usadas para expresión se conocen bien como células huésped en el campo de la biotecnología. También pueden emplearse diversas cepas de *B. subtilis*, *Streptomyces*, otros bacilos y similares en este procedimiento.

5 Cuando se desee, también están disponibles cepas de células de levadura conocidas por los expertos en la materia como células huésped, así como células de insecto, por ejemplo *Drosophila* y lepidópteros, y sistemas de expresión virales. Véase, por ejemplo Miller y col., Genetic Engineering, 8: 277-298, Plenum Press (1986) y referencias citadas en la misma.

10 Los procedimientos generales por los que los vectores pueden construirse, los procedimientos de transfección requeridos para producir las células huésped de la invención y los procedimientos de cultivo necesarios para producir la proteína de unión a antígeno de la invención de dicha célula huésped pueden ser todos técnicas convencionales. Típicamente, el
15 procedimiento de cultivo de la presente invención es un procedimiento de cultivo sin suero, habitualmente cultivando células sin suero en suspensión. De forma similar, una vez producidas, las proteínas de unión a antígeno de la invención pueden purificarse de los contenidos de cultivo celular de acuerdo con procedimientos convencionales de la técnica, incluyendo precipitación con
20 peróxido de amonio, columnas de afinidad, cromatografía en columna, electroforesis en gel y similares. Tales técnicas están dentro de la experiencia de la técnica y no limitan la presente invención. Por ejemplo, se describen preparaciones de anticuerpos alterados en los documentos WO 99/58679 y WO 96/16990.

25 Otro procedimiento más de expresión de las proteínas de unión a antígeno puede utilizar expresión en un animal transgénico, tal como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.873.316. Esto se refiere a un sistema de expresión que usa el promotor de caseína de los animales que

cuando se incorpora de forma transgénica en un mamífero permite a la hembra producir la proteína recombinante deseada en su leche.

En una realización adicional de la invención se proporciona un procedimiento para producir un anticuerpo de la invención comprendiendo
5 dicho procedimiento la etapa de cultivar una célula huésped transformada o transfectada con un vector que codifica la cadena ligera y/o pesada del anticuerpo de la invención y recuperar el anticuerpo producido de este modo.

De acuerdo con la presente invención se proporciona un procedimiento para producir un anticuerpo anti-BCMA de la presente invención que se una a,
10 y neutralice la actividad de BCMA humano comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

proporcionar un primer vector que codifica una cadena pesada del anticuerpo;
proporcionar un segundo vector que codifica una cadena ligera del anticuerpo;
transformar una célula huésped de mamífero (por ejemplo CHO) con dichos
15 primer y segundo vectores;
cultivar la célula huésped de la etapa (c) en condiciones que conduzcan a la secreción del anticuerpo de dicha célula huésped en dicho medio de cultivo;
recuperar el anticuerpo secretado de la etapa (d).

Una vez expresado por el procedimiento deseado, el anticuerpo se
20 examina después con respecto a actividad *in vitro* mediante el uso de un ensayo apropiado. Se emplean formatos de ensayo de ELISA convencionales en la actualidad para evaluar unión cualitativa y cuantitativa del anticuerpo con BCMA. Adicionalmente, también pueden usarse otros ensayos *in vitro* para verificar la eficacia de neutralización antes de estudios clínicos humanos
25 posteriores realizados para evaluar la persistencia del anticuerpo en el cuerpo a pesar de los mecanismos de eliminación habituales.

La dosis y duración del tratamiento se refiere a la duración relativa de las moléculas de la presente invención en la circulación humana y pueden

ajustarse por un experto en la materia dependiendo de la afección que se trate y la salud general del paciente. Se prevé que la dosificación repetida (por ejemplo una vez a la semana, una vez cada dos semanas o una vez cada tres semanas) durante un periodo de tiempo extendido (por ejemplo de cuatro a 5 seis meses) puede requerirse para conseguir máxima eficacia terapéutica.

En una realización de la presente invención se proporciona una célula huésped recombinante transformada, transfectada o transducida que comprende al menos un casete de expresión, por ejemplo en la que el casete de expresión comprende un polinucleótido que codifica una cadena pesada de 10 una proteína de unión a antígeno de acuerdo con la invención descrita en el presente documento y comprende adicionalmente un polinucleótido que codifica una cadena ligera de una proteína de unión a antígeno de acuerdo con la invención descrita en el presente documento o en la que hay dos casetes de expresión y el primero codifica la cadena ligera y el segundo codifica la cadena 15 pesada. Por ejemplo en una realización el primer casete de expresión comprende un polinucleótido que codifica una cadena pesada de una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante o fragmento de unión a antígeno de la misma que está ligada a una región constante de acuerdo con la invención descrita en el presente documento y comprende adicionalmente un 20 segundo casete que comprende un polinucleótido que codifica una cadena ligera de una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante o fragmento de unión a antígeno de la misma que se liga a una región constante de acuerdo con la invención descrita en el presente documento. Por ejemplo el primer casete de expresión comprende un 25 polinucleótido que codifica una cadena pesada seleccionada de SEC ID N°: 56, SEC ID N°: 60 o SEC ID N°: 62 y un segundo casete de expresión comprende un polinucleótido que codifica una cadena ligera seleccionada de SEC ID N°: 64 o SEC ID N°: 66.

En otra realización de la invención se proporciona una célula huésped transformada de forma estable que comprende un vector que comprende uno o más casetes de expresión que codifican una cadena pesada y/o una cadena ligera del anticuerpo que comprende una región constante o fragmento de unión a antígeno de la misma que está ligado a una región constante como se describe en el presente documento. Por ejemplo tales células huésped pueden comprender un primer vector que codifica la cadena ligera y un segundo vector que codifica la cadena pesada, por ejemplo el primer vector codifica una cadena pesada seleccionada de SEC ID N°: 55, SEC ID N°: 59 o SEC ID N°: 61 y un segundo vector que codifica una cadena ligera, por ejemplo la cadena ligera de SEC ID N°: 63 o SEC ID N°: 65. En un ejemplo tal el primer vector codifica una cadena pesada seleccionada de SEC ID N°: 55 y un segundo vector que codifica una cadena ligera, por ejemplo la cadena ligera de SEC ID N°: 63.

En otra realización de la presente invención se proporciona una célula huésped de acuerdo con la invención descrita en el presente documento siendo la célula eucariota, por ejemplo siendo la célula de mamífero. Los ejemplos de tales líneas celulares incluyen CHO o NS0.

En otra realización de la presente invención se proporciona un procedimiento para la producción de un anticuerpo que comprende una región constante o fragmento de unión a antígeno de la misma que está ligada con una región constante de acuerdo con la invención descrita en el presente documento comprendiendo dicho procedimiento la etapa de cultivar una célula huésped en un medio de cultivo, por ejemplo medio de cultivo son suero.

En otra realización de la presente invención se proporciona un procedimiento de acuerdo con la invención descrita en el presente documento en el que dicho anticuerpo se purifica adicionalmente al menos a 95 % o más (por ejemplo 98 % o más) con respecto a dicho medio de cultivo sin suero que

contiene anticuerpos.

En otra realización más se proporciona una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión a antígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otra realización de la presente invención se proporciona un equipo de herramientas que comprende la composición de acuerdo con la invención descrita en el presente documento junto con instrucciones para su uso.

El modo de administración del agente terapéutico de la invención puede ser cualquier vía adecuada que suministra el agente al huésped. Las proteínas
10 de unión a antígeno y composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente útiles para administración parenteral, es decir, por vía subcutánea (s.c.), vía intratecal, vía intraperitoneal, vía intramuscular (i.m.) o vía intravenosa (i.v.). En una realización tal las proteínas de unión a antígeno de la presente invención se administran por vía intravenosa o vía subcutánea.

- 15 Los agentes terapéuticos de la invención pueden prepararse como composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad eficaz de la proteína de unión a antígeno de la invención como un principio activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización el agente profiláctico de la invención es una suspensión o solución acuosa que contiene la proteína de
20 unión a antígeno en una forma lista para inyección. En una realización la suspensión o solución se tampona a pH fisiológico. En una realización las composiciones para administración parenteral comprenderán una solución de la proteína de unión a antígeno de la invención o un cóctel de la misma disuelto en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización el vehículo es
25 un vehículo acuoso. Puede emplearse una diversidad de vehículos acuosos, por ejemplo, solución salina 0,9 %, glicina 0,3 % y similares. Estas soluciones pueden hacerse estériles y generalmente sin materia en partículas. Estas soluciones pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales

bien conocidas (por ejemplo, filtración). Las composiciones pueden contener sustancias adyuvantes farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximar las condiciones fisiológicas tales como ajuste de pH y agentes tamponantes, etc. La concentración de la proteína de unión a antígeno de la invención en dicha formulación farmacéutica puede variar ampliamente, es decir, de menos de aproximadamente 0,5 %, habitualmente a o al menos aproximadamente a 1 %, hasta tanto como aproximadamente 15 ó 20 % en peso y se seleccionará principalmente basándose en volúmenes de fluido, viscosidades, etc., de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado.

Por lo tanto, una composición farmacéutica de la invención para infusión intravenosa puede prepararse para contener aproximadamente 250 ml de solución de Ringer estéril y de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 o de 5 mg a aproximadamente 25 mg de una proteína de unión a antígeno de la invención por ml de solución de Ringer. Se conocen bien o resultarán evidentes para los expertos en la materia procedimientos concretos para preparar composiciones administrables por vía parenteral y se describen en más detalle en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science, 15^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania. Para la preparación de formulaciones de proteína de unión a antígeno administrables por vía intravenosa de la invención véase Lasmar U y Parkins D "The formulation of Biopharmaceutical products", Pharma. Sci.Tech.today, páginas 129-137, Vol.3 (3 de abril de 2000); Wang, W "Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals", Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188; Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B ed Ahern T. J., Manning M.C., Nueva York, NY: Plenum Press (1992); Akers, M. J. "Excipient-Drug interactions in Parenteral Formulations", J. Pharm Sci 91 (2002) 2283-2300; Imamura, K y col "Effects of types of sugar on stabilization of Protein in the dried state", J Pharm Sci 92

(2003) 266-274; Izutsu, Kkojima, S. "Excipient crystallinity and its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying", J Pharm. Pharmacol, 54 (2002) 1033-1039; Johnson, R, "Mannitol-sucrose mixtures-versatile formulations for protein peroxidise pgpn", J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922; y Ha, E Wang W, Wang Y.j. "Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability", J. Pharm Sci, 91, 2252-2264, (2002) los contenidos completos de las cuales se incorporan en el presente documento por referencia y a las que se refiere al lector de forma específica.

En una realización, el agente terapéutico de la invención, cuando está en una preparación farmacéutica, está presente en formas de dosis unitarias. La dosis terapéuticamente eficaz apropiada se determinará fácilmente por los expertos en la materia. Las dosis adecuadas pueden calcularse para pacientes de acuerdo con su peso, por ejemplo las dosis adecuadas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg, por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg, por ejemplo de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg/kg o por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg/kg, por ejemplo de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg/kg. Para tratar de forma eficaz afecciones tales como mieloma Múltiple, SLE o IPT en un ser humano, las dosis adecuadas pueden estar dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, por ejemplo de aproximadamente 500 mg, por ejemplo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 mg, por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg, de una proteína de unión a antígeno de la presente invención, que puede administrarse por vía parenteral,

por ejemplo por vía subcutánea, vía intravenosa o intramuscular. Dicha dosis puede, si es necesario, repetirse a intervalos de tiempo apropiados seleccionados según sea apropiado por un médico.

Las proteínas de unión a antígeno descritas en el presente documento
5 pueden liofilizarse para almacenamiento y reconstituirse en un vehículo adecuado antes de su uso. Se ha mostrado que esta técnica es eficaz con inmunoglobulinas convencionales y pueden emplearse técnicas de reconstitución y peroxidación conocidas en la técnica.

En otro aspecto de la invención se proporciona una proteína de unión a
10 antígeno como se describe en el presente documento para su uso en un medicamento.

En un aspecto de la presente invención se proporciona una proteína de unión a antígeno de acuerdo con la invención como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, Diabetes
15 Mellitus de Tipo 1, esclerosis múltiple o psoriasis comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión a antígeno como se ha descrito en el presente documento.

En una realización de la presente invención, se proporcionan
20 procedimientos para tratar cáncer en un ser humano que comprenden administrar a dicho ser humano una proteína de unión a antígeno que se une específicamente a BCMA. En algunos casos la proteína de unión a antígeno es parte de un inmunoconjugado.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona una proteína de
25 unión a antígeno de acuerdo con la invención como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por linfocitos B o mediada por células plasmáticas o enfermedad o trastorno mediado por anticuerpos seleccionado de Mieloma Múltiple (MM), leucemia

linfocítica crónica (CLL), mieloma múltiple no secretor, Mieloma Múltiple Indolente, gammapatía monoclonal de importancia indeterminada (MGUS), plasmacitoma solitario (Hueso, Extramedular), linfoma linfoplasmacítico (LPL), macroglobulinemia de Waldenström, leucemia de células plasmáticas,

5 amiloidosis Primaria (AL), enfermedad de cadena pesada, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de POEMS / mieloma osteosclerótico, crioglobulinemia de Tipo I y II, enfermedad de deposición de cadena ligera, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), glomerulonefritis aguda, Pénfigo y trastornos penfigoides, Epidermólisis

10 ampollosa adquirida; o cualquier leucemia de linfocitos B de Linfoma No de Hodgkin o linfoma de Hodgkin (HL) con expresión de BCMA o cualquier enfermedad en la que los pacientes desarrollen anticuerpos neutralizadores para terapia de reemplazo de proteína recombinante en la que dicho procedimiento comprende la etapa de administrar a dicho paciente una

15 cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión a antígeno como se describe en el presente documento.

Los trastornos de linfocitos B pueden dividirse en defectos de desarrollo de linfocitos B/producción de inmunoglobulinas (inmunodeficiencias) y proliferación excesiva/incontrolada (linfomas, leucemias). Como se usa en el

20 presente documento, trastornos de linfocitos B se refiere a ambos tipos de enfermedades, y se proporcionan procedimientos para tratar trastornos de linfocitos B con una proteína de unión a antígeno.

En un aspecto particular, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en Mieloma Múltiple (MM), Leucemia Linfocítica Crónica

25 (CLL), Plasmacitoma solitario (Hueso, Extramedular), Macroglobulinemia de Waldenström.

En un aspecto de la presente invención la enfermedad es Mieloma Múltiple, Mieloma Múltiple Indolente (SMM) o Plasmacitoma solitario (Hueso,

Extramedular).

En un aspecto de la presente invención la enfermedad es Mieloma Múltiple.

En un aspecto de la presente invención la enfermedad es lupus
5 eritematoso sistémico (SLE).

En un aspecto de la presente invención la enfermedad es púrpura trombocitopénica idiopática (ITP).

También se proporciona uso de la proteína de unión a antígeno como se describe en le presente documento en la preparación de un medicamento para
10 el tratamiento de enfermedades y trastornos como se describe en el presente documento.

Por ejemplo en un aspecto de la invención se proporciona el uso de la proteína de unión a antígeno como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades y trastornos sensibles a
15 modulación (tales como inhibición o bloqueo) de la interacción entre BCMA y los ligandos BAFF y APRIL.

En otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de la proteína de unión a antígeno como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno mediado
20 por anticuerpo o mediado por células plasmáticas seleccionado de artritis reumatoide, Diabetes Mellitus de Tipo 1, esclerosis múltiple o psoriasis.

En otro aspecto de la invención se proporciona el uso de la proteína de unión a antígeno como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno mediada por anticuerpo
25 o mediada por células plasmáticas seleccionada de Mieloma Múltiple (MM), leucemia linfocítica crónica (CLL), gammapatía monoclonal de importancia indeterminada (MGUS), Mieloma Múltiple Indolente (SMM), plasmacitoma solitario (Hueso, Extramedular), Macroglobulinemia de Waldenström,

Amiloidosis Primaria (AL), enfermedad de cadena pesada, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de POEMS / mieloma osteosclerótico, crioglobulinemia de Tipo I y II, enfermedad de deposición de cadena ligera, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP),
5 glomerulonefritis aguda, Pénfigo y trastornos penfigoides y Epidermólisis ampollosa adquirida, cualquier Linfoma No de Hodgkin y leucemia con expresión de BCMA o cualquier enfermedad en la que los pacientes desarrollen anticuerpos neutralizadores para terapia de reemplazo de proteína recombinante en la que dicho procedimiento comprende la etapa de administrar
10 a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión a antígeno como se describe en el presente documento.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión a antígeno de la presente invención o un fragmento funcional de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable
15 para tratamiento o profilaxis de artritis reumatoide, Diabetes Mellitus de Tipo I, esclerosos múltiple o psoriasis, o una enfermedad o trastorno mediado por anticuerpos o mediado por células plasmáticas seleccionado de Mieloma Múltiple (MM), leucemia linfocítica crónica (CLL), gammapatía monoclonal de importancia indeterminada (MGUS), Mieloma Múltiple Indolente (SMM),
20 plasmacitoma solitario (Hueso, Extramedular), Macroglobulinemia de Waldenström, Amiloidosis Primaria (AL), enfermedad de cadena pesada, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de POEMS / mieloma osteosclerótico, crioglobulinemia de Tipo I y II, enfermedad de deposición de cadena ligera, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP),
25 glomerulonefritis aguda, Pénfigo y trastornos Penfigoides y Epidermólisis ampollosa adquirida, cualquier Linfoma No de Hodgkin y leucemia con expresión de BCMA o cualquier enfermedad en la que los pacientes desarrollen anticuerpos neutralizadores para terapia de reemplazo de proteína

recombinante en la que dicho procedimiento comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión a antígeno descrita en el presente documento.

En otra realización de la presente invención se proporciona un
5 procedimiento para tratar a un paciente humano aquejado de artritis reumatoide, Diabetes Mellitus de Tipo I, esclerosos múltiple o psoriasis, o una enfermedad o trastorno mediado por anticuerpos o mediado por células plasmáticas comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión a antígeno de
10 acuerdo con la invención como se describe en el presente documento, por ejemplo se proporciona un procedimiento para tratar a un paciente humano aquejado de una enfermedad o trastorno mediada por anticuerpo o mediado por células plasmáticas seleccionado de Mieloma Múltiple (MM), leucemia linfocítica crónica (CLL), gammapatía monoclonal de importancia indeterminada
15 (MGUS), Mieloma Múltiple Indolente (SMM), plasmacitoma solitario (Hueso, Extramedular), Macroglobulinemia de Waldenström, Amiloidosis Primaria (AL), enfermedad de cadena pesada, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de POEMS / mieloma osteosclerótico, crioglobulinemia de Tipo I y II, enfermedad de deposición de cadena ligera, síndrome de Goodpasture,
20 púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), glomerulonefritis aguda, Pénfigo y trastornos Penfigoides y Epidermólisis ampollosa adquirida, cualquier Linfoma No de Hodgkin y leucemia con expresión de BCMA o cualquier enfermedad en la que los pacientes desarrollen anticuerpos neutralizadores para terapia de reemplazo de proteína recombinante en la que dicho procedimiento comprende
25 la etapa de administrar una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión a antígeno de acuerdo con la invención en el presente documento en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional se proporciona un procedimiento para tratar

a un paciente humano aquejado de Mieloma Múltiple (MM).

Definiciones

Como se usa en el presente documento, los términos “cáncer”, “neoplasia” y “tumor” se usan de forma intercambiable y, en la forma singular o plural, se refieren a células que han experimentado una transformación maligna que las hace patológicas para el organismo huésped. Las células cancerosas primarias pueden distinguirse fácilmente de células no cancerosas por técnicas bien establecidas, particularmente examen histológico. La definición de la célula cancerosa, como se usa en el presente documento, incluye no solamente una célula cancerosa primaria, sino cualquier célula derivada de un ancestro de célula cancerosa. Esto incluye células cancerosas metastatizadas, y cultivos *in vitro* y líneas celulares derivadas de células cancerosas. Cuando se hace referencia a un tipo de cáncer que normalmente se manifiesta como un tumor sólido, un tumor “clínicamente detectable” es uno que es detectable basándose en la masa tumoral; por ejemplo, por procedimientos tales como exploración de tomografía computerizada (CT), imagen de resonancia magnética (MRI), rayos X, ultrasonidos o palpación en examen físico, y/o que es detectable debido a la expresión de uno o más antígenos específicos de cáncer en una muestra que puede obtenerse de un paciente. Los tumores pueden ser un cáncer hematopoyético (o hematológico o relacionado con la sangre), por ejemplo, cánceres derivados de células sanguíneas o células inmunes, que pueden denominarse “tumores líquidos”. Los ejemplos específicos de afecciones clínicas basadas en tumores hematológicos incluyen leucemias tales como leucemia mielocítica crónica, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica y leucemia linfocítica aguda; tumores malignos de células plasmáticas tales como mieloma múltiple, MGUS y macroglobulinemia de Waldenström; linfomas tales como linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin y similares.

- El cáncer puede ser cualquier cáncer en el que esté presente un número anómalo de blastocitos o proliferación de células no deseadas o que se diagnostique como un cáncer hematológico, incluyendo tumores malignos tanto linfoides como mieloides. Los tumores malignos mieloides incluyen, pero sin
- 5 limitación, leucemia mieloide (o mielocítica, mielógena o mieloblástica) aguda (indiferenciada o diferenciada), leucemia promieloide (o promielocítica, promielógena o promieloblástica) aguda, leucemia mielomonocítica (o mielomonoblástica) aguda, leucemia monocítica (o monoblástica) aguda, eritroleucemia y leucemia megacariocítica (o megacarioblástica). Estas
- 10 leucemias pueden denominarse juntas leucemia mieloide (o mielocítica o mielógena) aguda (AML). Los tumores malignos mieloides también incluyen trastornos mieloproliferativos (MPD) que incluyen, pero sin limitación, leucemia mielógena (o mieloide) crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), trombocitopenia (o trombocitosis) esencial y policitemia vera (PCV).
- 15 Los tumores malignos mieloides también incluyen mielodisplasia (o síndrome mielodisplásico o MDS), que puede denominarse anemia refractaria (RA), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB) y anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEBT); así como mielofibrosis (MFS) con o sin metaplasia mieloide agnogénica.
- 20 Los cánceres hematopoyéticos también incluyen tumores malignos linfoides, que pueden afectar a los ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, sangre periférica y/o sitios extranodales. Los cánceres linfoides incluyen tumores malignos de linfocitos B, que incluyen, pero sin limitación, linfomas no de Hodgkin de linfocitos B (B-NHL). Los B-NHL puede ser indolentes (o de
- 25 grado bajo), de grado intermedio (o agresivos) o de grado alto (muy agresivos). Los linfomas de linfocitos B indolentes incluyen linfoma folicular (FL); linfoma linfocítico pequeño (SLL); linfoma de zona marginal (MZL) incluyendo MZL nodal, MZL extranodal, MZL esplénico y MZL esplénico con linfocitos vellosos;

linfoma linfoplasmacítico (LPL); y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT o zona margina extranodal). Los B-NHL de grado intermedio incluyen linfoma de células de manto (MCL) con o sin implicación leucémica, linfoma de células grandes difuso (DLBCL), linfoma de células grandes folicular (o grado 3 o grado 3B), y linfoma mediastinal primario (PML). Los B-NHL de grado alto incluyen linfoma de Burkitt (BL), linfoma de tipo Burkitt, linfoma de células pequeñas no escindidas (SNCCCL) y linfoma linfoblástico. Otros B-NHL incluyen linfoma inmunoblástico (o inmunocitoma), linfoma de efusión primaria, linfomas asociados con VIH (o relacionados con SIDA) y linfoma o trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD). Los tumores malignos de linfocitos B también incluyen, pero sin limitación, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), tricoleucemia (HCL), leucemia de linfocitos granulares grandes (LGL), leucemia linfoide (o linfocítica o linfoblástica) aguda y enfermedad de Castleman. El NHL también puede incluir linfomas no de Hodgkin de linfocitos T (T-NHL), que incluyen, pero sin limitación, linfoma no de Hodgkin de linfocitos T no especificado de otro modo (NOS), linfoma de linfocitos T periférico (PTCL), linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL), trastorno linfoide angioinmunoblástico (AILD), linfoma de linfocitos T / linfocitos citolíticos naturales (NK) nasal, linfoma gamma/delta, linfoma de linfocitos T cutáneo, micosis fungoide y síndrome de Sezary.

Los cánceres hematopoyéticos también incluyen linfoma (o enfermedad) de Hodgkin incluyendo linfoma de Hodgkin clásico, linfoma de Hodgkin esclerosante nodular, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta, linfoma de Hodgkin con linfocitos predominantes (LP), linfoma de Hodgkin LP nodular y linfoma de Hodgkin empobrecido con respecto a linfocitos. Los cánceres hematopoyéticos también incluyen enfermedades de células plasmáticas o cánceres tales como mieloma múltiple (MM), incluyendo MM indolente,

gammapatía monoclonal de importancia indeterminada (o desconocida o poco clara) (MGUS), plasmacitoma (hueso, extramedular), linfoma linfoplasmacítico (LPL), Macroglobulinemia de Waldenström, leucemia de células plasmáticas y amiloidosis primaria (AL). Los cánceres hematopoyéticos también pueden

5 incluir otros cánceres de células hematopoyéticas adicionales, incluyendo leucocitos polimorfonucleares (o neutrófilos), basófilos, eosinófilos, células dendríticas, plaquetas, eritrocitos y linfocitos citolíticos naturales. Los tejidos que incluyen células hematopoyéticas indicadas en el presente documento como “tejidos celulares hematopoyéticos” incluyen médula ósea, sangre

10 periférica, timo y tejidos linfoides periféricos, tales como bazo, ganglios linfáticos, tejidos linfoides asociados con mucosa (tales como los tejidos linfoides asociados con intestino), amígdalas, placas de Peyer y apéndice, y tejidos linfoides asociados con otra mucosa, por ejemplo, los revestimientos bronquiales.

15 La expresión “proteína de unión a antígeno” como se usa en el presente documento se refiere a anticuerpos, fragmentos de anticuerpo y otras construcciones proteicas que son capaces de unirse a y neutralizar BCMA humano.

Los términos Fv, Fc, Fd, Fab, o F(ab)₂ se usan con sus significados

20 convencionales (véase, por ejemplo, Harlow y col., Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)).

El término “anticuerpo” se usa en el presente documento en el sentido más amplio y específicamente abarca anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos monoclonales de longitud completa), anticuerpos policlonales,

25 anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo anticuerpos biespecíficos).

La expresión “anticuerpo monoclonal” como se usa en el presente documento se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir los anticuerpos individuales que

comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones de origen natural que pueden estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos que se dirigen contra un sitio de unión antigénico sencillo. Además, a diferencia de las preparaciones de anticuerpo policlonal que típicamente incluyen diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes determinantes (epítomos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un determinante sencillo en el antígeno.

Un “anticuerpo quimérico” se refiere a un tipo de anticuerpo obtenido por ingeniería genética en el que una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica a u homóloga de secuencias correspondientes en anticuerpos derivadas de una clase o subclase de anticuerpo donador particular, mientras que el resto de la cadena o cadenas es idéntico a, u homólogo de secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de tales anticuerpos, siempre que muestren la actividad biológica deseada (*Patente de Estados Unidos Nº 4.816.567 y Morrison y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855 (1984)*).

Un “anticuerpo humanizado” se refiere a un tipo de anticuerpo obtenido por ingeniería genética que tiene sus CDR derivadas de una inmunoglobulina donadora no humana, derivando las partes derivadas de inmunoglobulina restantes de la molécula de una, o más, inmunoglobulinas humanas. Además, los restos de soporte del marco pueden alterarse para conservar la afinidad de unión (véase, por ejemplo, Queen y col., *Proc. Natl Acad Sci USA*, 86: 10029-10032 (1989), Hodgson y col., *Bio/Technology*, 9: 421 (1991)). Un anticuerpoceptor humano adecuado puede ser uno seleccionado de una base de datos convencional, por ejemplo la base de datos KABAT®, base de datos de Los Alamos y base de datos Swiss Protein, por homología con las secuencias de nucleótidos y aminoácidos del anticuerpo donador. Un anticuerpo humano

caracterizado por una homología con las regiones marco del anticuerpo donador (basándose en aminoácidos) puede ser adecuado para proporcionar una región constante de cadena pesada y/o una región marco variable de cadena pesada para inserción de las CDR donadoras. Un anticuerpo aceptor
 5 adecuado capaz de donar regiones marco constantes o variables de cadena ligera puede seleccionarse de una manera similar. Debería observarse que no se requiere que las cadenas pesada y ligera del anticuerpo aceptor se originen del mismo anticuerpo aceptor. La técnica anterior describe varios modos de producir tales anticuerpos humanizados, véase por ejemplo los documentos
 10 EP-A-0239400 y EP-A-054951.

Para ácidos nucleicos, la expresión "identidad sustancial" indica que dos ácidos nucleicos, o secuencias designadas de los mismos, cuando se alinean y comparan de forma óptima, son idénticos, con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas, en al menos aproximadamente 80 % de los
 15 nucleótidos, al menos aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 %, o al menos aproximadamente 98 % a aproximadamente 99,5 % de los nucleótidos. Como alternativa, existe identidad sustancial cuando los segmentos hibridan en condiciones de hibridación selectivas, con el complemento de la cadena.

"Identidad" significa, para polinucleótidos y polipéptidos, según sea el
 20 caso, la comparación calculada usando un algoritmo proporcionado en (1) y (2) a continuación:

(1) Se calcula la identidad para polinucleótidos multiplicando el número total de nucleótidos en una secuencia dada por el número entero que define el porcentaje de identidad dividido por 100 y después se resta ese producto de
 25 dicho número total de nucleótidos en dicha secuencia, o:

$$nn \leq xn - (xn \cdot y),$$

en la que nn es el número de alteraciones de nucleótidos, xn es el número total de nucleótidos en una secuencia dada, y es 0,95 para 95 %, 0,97 para 97 % o

1,00 para 100 % y $\bullet$ es el símbolo para el operador de multiplicación, y en la que cualquier número no entero producto de x_n y y se redondea hacia abajo al número entero más cercano antes de restarlo de x_n . Las alteraciones de una secuencia polinucleotídica que codifica un polipéptido pueden crear mutaciones

5 sin sentido, de sentido erróneo o de desplazamiento de la fase en esta secuencia codificante y de este modo alterar el polipéptido codificado por el polinucleótido tras dichas alteraciones.

(2) Se calcula la identidad para polipéptidos multiplicando el número total de aminoácidos por el número entero que define el porcentaje de identidad

10 dividido por 100 y después se resta ese producto de dicho número total de aminoácidos, o:

$$n_a \leq x_a - (x_a \bullet y),$$

en la que n_a es el número de alteraciones de aminoácidos, x_a es el número total de aminoácidos en la secuencia, y es 0,95 para 95 %, 0,97 para 97 % o

15 1,00 para 100 % y $\bullet$ es el símbolo para el operador de multiplicación, y en la que cualquier producto no entero de x_a y y se redondea hacia abajo al número entero más cercano antes de restarlo de x_a .

Para secuencias de nucleótidos y aminoácidos, el término “idéntico” indica el grado de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o ácidos

20 nucleicos cuando se alinean de forma óptima y se comparan con inserciones o deleciones apropiadas.

“Aislado” significa alterado “por la mano del hombre” de su estado natural, se ha cambiado o retirado de su ambiente original, o ambos. Por ejemplo, un polinucleótido o un polipéptido presente de forma natural en un

25 organismo vivo no está “aislado”, pero el mismo polinucleótido o polipéptido separado de los materiales coexistentes de su estado natural está “aislado”, incluyendo pero sin limitación cuando dicho polinucleótido o polipéptido se introduce de nuevo en una célula, incluso si la célula es de la misma especie o

tipo que de la que se separó el polinucleótido o polipéptido.

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas la expresión “que comprende” y “comprende” incorpora “que consiste en” y “consiste en”. Es decir, estas palabras pretenden transmitir la posible
5 inclusión de otros elementos o números enteros no enumerados de forma específica, cuando el contexto lo permita.

La expresión “se une específicamente” como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva en relación con proteínas de unión a antígeno de la invención significa que la proteína de unión a antígeno se une a BCMA
10 humano (hBCMA) sin unión o con unión insignificante con otras proteínas humanas. La expresión sin embargo no excluye el hecho de que las proteínas de unión a antígeno de la invención pueden también reaccionar de forma cruzada con otras formas de BCMA, por ejemplo BCMA de primates. Por ejemplo en una realización la proteína de unión a antígeno no se une a TACI o
15 BAFF-R.

El término “inhibe” como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva en relación con proteínas de unión a antígeno de la invención significa que la actividad biológica de BCMA se reduce en presencia de las proteínas de unión a antígeno de la presente invención en comparación con la
20 actividad de BCMA en ausencia de tales proteínas de unión a antígeno. La inhibición puede deberse pero sin limitación a uno o más de bloquear unión de ligando, evitar que el ligando active el receptor y/o regular de forma negativa el BCMA. “Inhibe” también puede referirse a una proteína de unión a antígeno que se une a BCMA y provoca apoptosis celular o ADCC. Los anticuerpos de la
25 invención pueden neutralizar la actividad de los ligandos de BCMA BAFF y/o APRIL que se unen a BCMA. Los niveles de neutralización pueden medirse de varias maneras, por ejemplo mediante el uso de los ensayos como se exponen en los ejemplos posteriores, por ejemplo en 4.4 en un ensayo de señalización

de NF κ B de células H929. Los ligandos de BCMA BAFF y APRIL son capaces de inducir señalización de NF κ B y acontecimientos cadena abajo después de la unión a BCMA. La neutralización de BCMA en este ensayo se mide evaluando la capacidad de los anticuerpos monoclonales anti-BCMA para inhibir la inducción de NF κ B conducida por BAFF o APRIL.

Si un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es capaz de neutralización entonces esto es indicativo de inhibición de la interacción entre BAFF o APRIL humanos y BCMA. Los anticuerpos que se considera que tienen actividad neutralizadora frente a BCMA humano tendrían una CI₅₀ de menos de 30 microgramos/ml, menos de 20 microgramos/ml, menos de 10 microgramos/ml, menos de 5 microgramos/ml, menos de 1 microgramo/ml o menos de 0,1 microgramos/ml en el ensayo de estimulación de H929 como se expone en el Ejemplo 4.4

Las “CDR” se definen como las secuencias de aminoácidos de región determinante de complementariedad de un anticuerpo que son los dominios hipervariables de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina. Hay tres CDR (o regiones CDR) de cadena pesada y tres de cadena ligera en la parte variable de una inmunoglobulina. Por lo tanto, las “CDR” como se usan en el presente documento pueden referirse a las tres CDR de cadena pesada o las tres CDR de cadena ligera (o todas las CDR tanto de cadena pesada como de cadena ligera, si es apropiado).

Las CDR proporcionan la mayoría de los restos de contacto para la unión del anticuerpo con el antígeno o epítipo. Las CDR de interés de la presente invención derivan de secuencias de cadena pesada y ligera variable de anticuerpo donador, e incluyen análogos de las CDR de origen natural, compartiendo o conservando también dichos análogos la misma especificidad de unión a antígeno y/o capacidad de neutralización que el anticuerpo donador del que derivaron.

Las secuencias de CDR de anticuerpos pueden determinarse por el sistema de numeración de Kabat (Kabat y col; (Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987), como alternativa pueden determinarse usando el sistema de numeración de Chothia (Al-Lazikani y col., (1997) JMB 273,927-948), el procedimiento de definición del contacto (MacCallum R. M., y Martin A.C.R. y Thornton J. M, (1996), Journal of Molecular Biology, 262 (5), 732-745) o cualquier otro procedimiento establecido para enumerar los restos en un anticuerpo y determinar las CDR conocidas por los expertos en la materia.

Otras convenciones de numeración para secuencias de CDR disponibles para un experto en la materia incluyen procedimientos de “AbM” (Universidad de Bath) y de “contacto” (Escuela Universitaria de Londres). Puede determinarse que la región solapante mínima usando al menos dos de los procedimientos de Kabat, Chothia, AbM y contacto proporciona la “unidad de unión mínima”. La unidad de unión mínima puede ser una subporción de una CDR.

La Tabla A a continuación representa una definición usando cada convención de numeración para cada CDR o unidad de unión. El esquema de numeración de Kabat se usa en la Tabla X para enumerar la secuencia de aminoácidos de dominio variable. Debería observarse que algunas de las definiciones de CDR pueden variar dependiendo de la publicación individual usada.

Tabla A

	CDR de Kabat	CDR de Chothia	CDR de AbM	CDR de Contacto	Unidad de unión mínima
H1	31-35/35A/35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32

H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

A lo largo de la presente memoria descriptiva, los restos de aminoácidos en secuencias de anticuerpos se numeran de acuerdo con el esquema de Kabat. De forma similar, los términos “CDR”, “CDRL1”, “CDRL2”, “CDRL3”, “CDRH1”, “CDRH2”, “CDRH3” siguen el sistema de numeración de Kabat como se expone en Kabat y col; Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987.

El término “variante” se refiere a al menos uno, dos o tres cambios de aminoácidos en la secuencia. Estos cambios de aminoácidos pueden ser delección, sustitución o adición pero son preferentemente sustitución. En una realización tal las sustituciones son sustituciones conservativas.

En una realización alternativa la secuencia variante contiene al menos una sustitución conservando a la vez la canónica de la proteína de unión a antígeno.

Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) L1, L2, L3, H1 y H2 tienden a mostrar estructuralmente una de un numero finito de conformaciones de cadena principal. La clase de estructura canónica particular de una CDR se define tanto por la longitud de la CDR como por el empaquetamiento del bucle, determinado por restos localizados en posiciones claves tanto en las CDR como en las regiones marco (restos de determinación estructural o SDR). Martin y Thornton (1996; J Mol Biol 263: 800-815) han generado un procedimiento automático para definir los moldes canónicos de “restos clave”. Se usa análisis de grupos para definir las clases canónicas para

conjuntos de CDR y se identifican después los moldes canónicos analizando restos hidrófobos enterrados, de unión a hidrógeno y por ejemplo glicinas conservadas. Las CDR de las secuencias de anticuerpos pueden asignarse a clases canónicas comparando las secuencias con los moldes de restos clave y
5 puntuando cada molde usando matrices de identidad o similitud.

Los términos “VH” y “VL” se usan en el presente documento para referirse al dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera respectivamente de un anticuerpo.

Como se usa en el presente documento el término “dominio” se refiere a
10 una estructura proteica plegada que tiene estructura terciaria independiente del resto de la proteína. En general, los dominios son responsables de propiedades funcionales discretas de proteínas y en muchos casos pueden añadirse, retirarse o transferirse a otras proteínas sin pérdida de función del resto de la proteína y/o del dominio. Un “dominio variable sencillo de anticuerpo” es un
15 dominio polipeptídico plegado que comprende secuencias características de dominios variables de anticuerpo. Incluye por lo tanto dominios variables de anticuerpo completo y dominios variables modificados, por ejemplo, en los que uno o más bucles se han reemplazado por secuencias que no son características de dominios variables de anticuerpo o dominios variables de
20 anticuerpo que se han truncado o comprenden extensiones C terminales o N terminales, así como fragmentos plegados de dominios variables que conservan al menos la actividad de unión y especificidad del dominio de longitud completa.

La frase “dominio variable sencillo de inmunoglobulina” se refiere a un
25 dominio variable de anticuerpo (VH, VHH, VL) que se une específicamente a un antígeno o epítipo independientemente de un dominio o región V diferente. Un dominio variable sencillo de inmunoglobulina puede estar presente en un formato (por ejemplo, homo o heteromultímero) con otras regiones variables o

- dominios variables diferentes en el que las otras regiones o dominios no se requieren para unión a antígeno por el dominio variable de inmunoglobulina sencillo (es decir, en el que el dominio variable sencillo de inmunoglobulina se une a antígeno independientemente de los dominios variables adicionales). Un
- 5 “anticuerpo de dominio” o “dAb” es el mismo que un “dominio variable sencillo de inmunoglobulina” que es capaz de unirse a un antígeno como se usa el término en el presente documento. Un dominio variable sencillo de inmunoglobulina puede ser un dominio variable de anticuerpo humano, pero también incluye dominios variables de anticuerpo sencillo de otras especies
- 10 tales como dAb de roedor (por ejemplo, como se desvela en el documento WO 00/29004), tiburón nodriza y VHH de Camélido. Los VHH de Camélido son polipéptidos de dominio variable sencillo de inmunoglobulina que derivan de especies que incluyen camello, llama, alpaca, dromedario y guanaco, que producen anticuerpos de cadena pesada desprovistos de forma natural de
- 15 cadenas ligeras. Tales dominios VHH pueden humanizarse de acuerdo con técnicas convencionales disponibles en la materia, y aún se considera que tales dominios son “anticuerpos de dominio” de acuerdo con la invención. Como se usa en el presente documento “VH” incluye dominios VHH de camélido. NARV son otro tipo de dominios variables sencillos de
- 20 inmunoglobulina que se identificaron en peces cartilaginosos incluyendo el tiburón nodriza. Estos dominios también se conocen como región variable de Nuevo Receptor de Antígenos (habitualmente abreviado a V(NAR) o NARV). Para detalles adicionales véase Mol. Immunol. 44, 656-665 (2006) y documento US20050043519A.
- 25 La expresión “dominio de unión a epítipo” se refiere a un dominio que se une específicamente a un antígeno o epítipo independientemente de un dominio o región V diferente, este puede ser un anticuerpo de dominio (dAb), por ejemplo un dominio variable sencillo de inmunoglobulina de humano,

camélido o tiburón o puede ser un dominio que sea un derivado de un armazón seleccionado del grupo que consiste en CTLA-4 (Evibody); lipocalina; moléculas derivadas de Proteína A tales como dominio Z de Proteína A (Affibody, SpA), dominio A (Avimer/Maxibody); proteína de choque Térmico
 5 tales como GroEl y GroES; peroxidasa pg (transcuerpo); proteína de repetición de anquirina (DARPin); aptámero peptídico; dominio de lectinas de tipo C (Tetranectina); cristalina γ humana y ubiquitina humana (afilinas); dominios PDZ; dominios de tipo toxina kunitz de escorpión de inhibidores de proteasa humanos; y fibronectina (adnectina); que se ha sometido a ingeniería proteica
 10 para obtener unión a un ligando distinto del ligando natural.

CTLA-4 (Antígeno asociado con Linfocitos T Citotóxicos 4) es un receptor de la familia CD28 expresado principalmente en linfocitos T CD4+. Su dominio extracelular tiene un pliegue de Ig de tipo dominio variable. Los bucles correspondientes a CDR de anticuerpos pueden sustituirse con secuencia
 15 heteróloga para conferir diferentes propiedades de unión. Las moléculas CTLA-4 modificadas por ingeniería genética para tener especificidades de unión diferentes también se conocen como Evibodies. Para detalles adicionales véase Journal of Immunological Methods 248 (1-2), 31-45 (2001)

Las lipocalinas son una familia de proteínas extracelulares que
 20 transportan moléculas hidrófobas pequeñas tales como esteroides, bilinas, retinoides y lípidos. Tienen una estructura secundaria de lámina β rígida con varios bucles en el extremo abierto de la estructura cónica que puede modificarse por ingeniería genética para unirse a diferentes antígenos diana. Las anticalinas son de entre 160 y 180 aminoácidos de tamaño, y se derivan de
 25 lipocalinas. Para detalles adicionales véase Biochim Biophys Acta 1482: 337-350 (2000), documento US7250297B1 y documento US20070224633

Un affibody es un armazón derivado de Proteína A de *Staphylococcus aureus* que puede modificarse por ingeniería genética para unirse a antígeno.

El dominio consiste en un haz de tres hélices de aproximadamente 58 aminoácidos. Se han generado bibliotecas por selección aleatoria de restos superficiales. Para detalles adicionales véase Protein Eng. Des. Sel. 17, 455-462 (2004) y documento EP1641818A1

- 5 Los avímeros son proteínas multidominio derivadas de la familia del armazón de dominio A. Los dominios nativos de aproximadamente 35 aminoácidos adoptan una estructura con enlaces disulfuro definida. Se genera diversidad por la redistribución de la variación natural mostrada por la familia de dominios A. Para detalles adicionales véase Nature Biotechnology 23(12), 1556
10 – 1561 (2005) y Expert Opinion on Investigational Drugs 16(6), 909-917 (junio de 2007)

Una Transferrina es una glicoproteína de transporte de suero monomérica. Las transferrinas pueden modificarse por ingeniería genética para unirse a diferentes antígenos diana por inserción de secuencias peptídicas en
15 un bucle de superficie permisivo. Los ejemplos de armazones de transferrinas modificadas por ingeniería genética incluyen el transcuerpo. Para detalles adicionales véase J. Biol. Chem 274, 24066-24073 (1999).

Las Proteínas de Repetición de Anquirina Diseñadas (DARPin) derivan de Anquirina que es una familia de proteínas que median en la unión de
20 proteínas de membrana integrales con el citoesqueleto. Una repetición de anquirina sencilla es un motivo de 33 restos que consiste en dos hélices α y un giro β . Pueden modificarse por ingeniería genética para unirse a diferentes antígenos diana seleccionando de forma aleatoria restos en la primera hélice α y un giro β de cada repetición. Su interfaz de unión puede aumentarse
25 aumentando el número de módulos (un procedimiento para maduración de afinidad). Para detalles adicionales véase J. Mol. Biol. 332, 489-503 (2003), PNAS 100(4), 1700-1705 (2003) y J. Mol. Biol. 369, 1015-1028 (2007) y documento US20040132028A1.

La fibronectina es un armazón que puede modificarse por ingeniería genética para unirse a un antígeno. La adnectina consiste en una cadena principal de la secuencia de aminoácidos natural del 10° dominio de las 15 unidades repetidas de fibronectina humana de tipo III (FN3). Tres bucles en un extremo del sándwich β pueden modificarse por ingeniería genética para permitir que una adnectina reconozca específicamente una diana terapéutica de interés. Para detalles adicionales véase Protein Eng. Des. Sel. 18, 435-444 (2005), documentos US20080139791, WO2005056764 y US6818418B1.

Los aptámeros peptídicos son moléculas de reconocimiento combinatorias que consisten en una proteína de armazón constante, típicamente tioredoxina (TrxA) que contiene un bucle peptídico variable restringido insertado en el sitio activo. Para detalles adicionales véase Expert Opin. Biol. Ther. 5, 783-797 (2005).

Los microcuerpos derivan de microproteínas de origen natural de 25-50 aminoácidos de longitud que contienen 3-4 puentes de cisteína, los ejemplos de microproteínas incluyen KalataB1 y conotoxina y notinas. Las microproteínas tienen un bucle que puede modificarse por ingeniería genética para incluir hasta 25 aminoácidos sin afectar al plegamiento global de la microproteína. Para detalles adicionales de dominios de notina modificados por ingeniería genética, véase documento WO2008098796.

Otros dominios de unión a epítipo incluyen proteínas que se han usado como un armazón para modificar por ingeniería genética diferentes propiedades de unión de antígeno diana, incluyen cristalina γ humana y ubiquitina humana (afilinas), dominios de tipo kunitz de inhibidores de proteasa humana, dominios PDZ de la proteína de unión a Ras AF-6, toxinas de escorpión (caribdotoxina), dominio de lectinas de tipo C (tetranectinas) se revisan en el Capítulo 7 – Non-Antibody Scaffolds de Handbook of Therapeutic Antibodies (2007, editado por Stefan Dubel) y Protein Science 15:14-27 (2006).

Los dominios de unión de epítomos de la presente invención podrían derivar de cualquiera de estos dominios proteicos alternativos.

Como se usa en el presente documento, la expresión “sitio de unión a antígeno” se refiere a un sitio en una proteína que es capaz de unirse específicamente a antígeno, esto puede ser un dominio sencillo, por ejemplo un dominio de unión a epítopo, o pueden ser dominios emparejados VH/VL como se encuentran en un anticuerpo convencional. En algunas realizaciones de la invención los dominios Fv de cadena sencilla (ScFv) pueden proporcionar sitios de unión a antígeno.

Los términos “mAbdAb” y dAbmAb” se usan en el presente documento para referirse a propiedades de unión a antígeno de la presente invención. Los dos términos pueden usarse de forma intercambiable y se pretende que tengan el mismo significado como se usan en el presente documento.

La expresión “proteína de unión a antígeno” como se usa en el presente documento se refiere a anticuerpos, fragmentos de anticuerpo por ejemplo un anticuerpo de dominio (dAb), ScFv, Fab, Fab2, y otras construcciones proteicas. Las moléculas de unión a antígeno pueden comprender al menos un dominio variable de Ig, por ejemplo anticuerpos, anticuerpos de dominio (dAb), Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, ScFv, diacuerpos, mAbdAb, affibodies, anticuerpos heteroconjugados o anticuerpos biespecíficos. En una realización la molécula de unión a antígeno es un anticuerpo. En otra realización la molécula de unión a antígeno es un dAb, es decir un dominio variable sencillo de inmunoglobulina tal como un VH, VHH o VL que se une específicamente a un antígeno o epítopo independientemente de un domino o región V diferente. Las moléculas de unión a antígeno pueden ser capaces de unirse a dos dianas, es decir pueden ser proteínas de dirección doble. Las moléculas de unión a antígeno pueden ser una combinación de anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno tales como por ejemplo, uno o más anticuerpos de dominio y/o uno o más ScFv

ligados a un anticuerpo monoclonal. Las moléculas de unión a antígeno también pueden comprender un dominio no de Ig por ejemplo un dominio que sea un derivado de un armazón seleccionado del grupo que consiste en CTLA-4 (Evibody); lipocalina; moléculas derivadas de Proteína A tales como dominio Z de Proteína A (Affibody, SpA), dominio A (Avimer/Maxibody); proteínas de choque Térmico tales como GroEl y GroES; peroxidasa pg (transcuerpo); proteína de repetición de anquirina (DARPin); aptámero peptídico; dominio de lectina de tipo C (Tetranectina); cristalina γ humana y ubiquitina humana (afilinas); dominios PDZ; dominios de tipo toxina kunitz de escorpión de inhibidores de proteasa humana; y fibronectina (adnectina); que se ha sometido a ingeniería proteica para obtener unión a OSM. Como se usa en el presente documento “proteína de unión a antígeno” será capaz de antagonizar y/o neutralizar OSM humano. Además, una proteína de unión a antígeno puede inhibir y/o bloquear la actividad de OSM uniéndose a OSM y evitando que un ligando natural se una y/o active el receptor gp130.

La expresión “Función Efectora” como se usa en el presente documento pretende referirse a uno o más de actividad citotóxica mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC), respuestas mediadas por actividad citotóxica dependiente de complemento (CDC), fagocitosis mediada por Fc y reciclaje de anticuerpos mediante el receptor FcRn. Para anticuerpos de IgG, las funcionalidades efectoras que incluyen ADCC y ADCP están mediadas por interacción de la región constante de cadena pesada con una familia de receptores de Fc γ presentes en la superficie de células inmunes. En seres humanos estos incluyen Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32) y Fc γ RIII (CD16). La interacción entre la proteína de unión a antígeno unida al antígeno y la formación de complejos Fc/ Fc γ induce una serie de efectos incluyendo citotoxicidad, activación de células inmunes, fagocitosis y liberación de citocinas inflamatorias.

Se cree que la interacción entre la región constante de una proteína de unión a antígeno y diversos receptores de Fc (FcR) median en las funciones efectoras de la proteína de unión a antígeno. Efectos biológicos significativos pueden ser una consecuencia de la funcionalidad efectora, en particular, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), fijación de complemento (citotoxicidad dependiente de complemento o CDC) y semivida/eliminación de la proteína de unión a antígeno. Habitualmente, la capacidad para mediar en la función efectora requiere unión de la proteína de unión a antígeno con un antígeno y no todas las proteínas de unión a antígeno mediarán en cada función efectora.

La función efectora puede medirse de varias maneras incluyendo por ejemplo mediante unión del Fc γ RIII con linfocitos Citolíticos Naturales o mediante Fc γ RI con monocitos/macrófagos para medir con respecto a función efectora ADCC. Por ejemplo una proteína de unión a antígeno de la presente invención puede evaluarse con respecto a función efectora ADCC en un ensayo de linfocitos Citolíticos Naturales. Pueden encontrarse ejemplos de tales ensayos en Shields y col, 2001 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, p 6591-6604; Chappel y col, 1993 The Journal of Biological Chemistry, Vol 268, p 25124-25131; Lazar y col, 2006 PNAS, 103; 4005-4010.

Los ejemplos de ensayos para determinar función CDC incluyen los descritos en 1995 J Imm Meth 184: 29-38.

Algunos isotipos de regiones constantes humanas, en particular isotipos de IgG4 e IgG2, esencialmente carecen de las funciones de a) activación de complemento por la ruta clásica; y b) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo. Pueden llevarse a cabo diversas modificaciones de la región constante de cadena pesada de proteínas de unión a antígeno dependiendo de la propiedad efectora deseada. Se ha descrito de forma separada que las regiones constantes de IgG1 que contienen mutaciones específicas reducen la

unión a receptores de Fc y por lo tanto reducen ADCC y CDC (Duncan y col. Nature 1988, 332; 563-564; Lund y col. J. Immunol. 1991, 147; 2657-2662; Chappel y col. PNAS 1991, 88; 9036-9040; Burton y Woof, Adv. Immunol. 1992, 51; 1-84; Morgan y col., Immunology 1995, 86; 319-324; Hezareh y col., J. Virol. 2001, 75 (24); 12161-12168).

En una realización de la presente invención se proporciona una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de modo que la proteína de unión a antígeno tiene ADCC reducida y/o activación del complemento o funcionalidad efectora. En una realización tal la región constante de cadena pesada puede comprender una región constante deshabilitada de forma natural de isotipo IgG2 o IgG4 o una región constante de IgG1 mutada. Se describen ejemplos de modificaciones adecuadas en el documento EP0307434. Un ejemplo comprende las sustituciones de restos de alanina en las posiciones 235 y 237 (numeración de índice de EU).

También se ha descrito que las regiones constantes de IgG1 humana que contienen mutaciones específicas o glucosilación alterada en el resto Asn297 potencian la unión con receptores de Fc. En algunos casos también se ha mostrado que estas mutaciones potencian ADCC y CDC (Lazar y col. PNAS 2006, 103; 4005-4010; Shields y col. J Biol Chem 2001, 276; 6591-6604; Nechansky y col. Mol Immunol, 2007, 44; 1815-1817).

En una realización de la presente invención, tales mutaciones están en una o más de las posiciones seleccionadas de 239, 332 y 330 (IgG1), o las posiciones equivalentes en otros isotipos de IgG. Los ejemplos de mutaciones adecuadas son S239D, I332E y A330L. En una realización la proteína de unión a antígeno de la invención descrita en el presente documento se muta en las posiciones 239 y 332, por ejemplo S239D e I332E o en una realización adicional está mutada en tres o más posiciones seleccionadas de 239, 332 y 330, por ejemplo S239D, I332E y A330L (numeración de índice de EU).

En una realización alternativa de la presente invención, se proporciona una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada con un perfil de glucosilación alterado de modo que la proteína de unión a antígeno tiene función efectora potenciada. Por ejemplo, teniendo la

5 proteína de unión a antígeno ADCC potenciada o CDC potenciada o teniendo función efectora tanto ADCC como CDC potenciada. Se describen ejemplos de metodologías adecuadas para producir proteínas de unión a antígeno con un perfil de glucosilación alterado en los documentos WO2003011878, WO2006014679 y EP1229125, todos los cuales pueden aplicarse a las

10 proteínas de unión a antígeno de la presente invención.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de una proteína de unión a antígeno de acuerdo con la invención que comprende las etapas de:

a) cultivar una célula huésped recombinante que comprende un vector

15 de expresión que comprende el ácido nucleico aislado como se describe en el presente documento, en la que el gen FUT8 que codifica alfa-1,6-fucosiltransferasa se ha inactivado en la célula huésped recombinante; y

b) recuperar la proteína de unión a antígeno.

Tales procedimientos para la producción de proteínas de unión a

20 antígeno pueden realizarse, por ejemplo, usando el sistema de tecnología POTELLIGENT™ disponible de BioWa, Inc. (Princeton, NJ) en el que CHOK1SV que carecen de una copia funcional del gen FUT8 producen anticuerpos monoclonales que tienen actividad de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC) potenciada que aumenta en

25 relación con un anticuerpo monoclonal idéntico producido en una célula con un gen FUT8 funcional. Se describen aspectos del sistema de tecnología POTELLIGENT™ en los documentos US7214775, US6946292, WO0061739 y WO0231240 todos los cuales se incorporan en el presente documento por

referencia. Los expertos habituales en la materia también reconocerán otros sistemas apropiados.

En una realización de la presente invención se proporciona una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada quimérica, por ejemplo una proteína de unión a antígeno que comprende una
5 región constante de cadena pesada quimérica con al menos un dominio CH2 de IgG3 de modo que la proteína de unión a antígeno tenga función efectora potenciada, por ejemplo en la que tiene ADCC potenciada o CDC potenciada, o funciones ADCC y CDC potenciadas. En una realización tal, la proteína de
10 unión a antígeno puede comprender un dominio CH2 de IgG3 o ambos dominios CH2 pueden ser de IgG3.

También se proporciona un procedimiento para producir una proteína de unión a antígeno de acuerdo con la invención que comprende las etapas de:

a) cultivar una célula huésped recombinante que comprende un vector
15 de expresión que comprende un ácido nucleico aislado como se ha descrito en el presente documento en la que el vector de expresión comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio Fc que tiene restos de aminoácidos de dominios Fc tanto de IgG1 como de IgG3; y

b) recuperar la proteína de unión a antígeno.

20 Tales procedimientos para la producción de proteínas de unión a antígeno pueden realizarse, por ejemplo, usando el sistema de tecnología COMPLEGENT™ disponible de BioWa, Inc. (Princeton, NJ) y Kyowa Hakko Kogyo (ahora, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) Co., Ltd. en el que una célula huésped recombinante que comprende un vector de expresión en el que se
25 expresa una secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio Fc quimérico que tiene restos de aminoácidos de dominio de Fc tanto de IgG1 como de IgG3 para producir una proteína de unión a antígeno que tiene actividad de citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) potenciada que aumenta en

relación con una proteína de unión a antígeno idéntica en lo demás que carece de un dominio de Fc quimérico tal. Se describen aspectos del sistema de tecnología COMPLEGENT™ en los documentos WO2007011041 y US20070148165 cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia. En una realización alternativa la actividad CDC puede aumentarse introduciendo mutaciones específicas de secuencia en la región Fc de una cadena IgG. Los expertos en la materia también reconocerán otros sistemas apropiados.

Resultará evidente para los expertos en la materia que tales modificaciones pueden no solamente usarse solas sino que pueden usarse en combinación entre sí para potenciar adicionalmente la función efectora.

En una realización tal de la presente invención se proporciona una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada que comprende una región constante de cadena pesada mutada y quimérica por ejemplo comprendiendo una proteína de unión a antígeno al menos un dominio CH2 de IgG3 y un dominio CH2 de IgG1, en la que el dominio CH2 de IgG1 tiene una o más mutaciones en posiciones seleccionadas de 239, 332 y 330 (por ejemplo las mutaciones pueden seleccionarse de S239D, I332E y A330L) de modo que la proteína de unión a antígeno tiene función efectora potenciada, por ejemplo en la que tiene una o más de las siguientes funciones, ADCC potenciada o CDC potenciada, por ejemplo en la que tiene ADCC potenciada y CDC potenciada. En una realización el dominio CH2 de IgG1 tiene las mutaciones S239D e I332E.

En una realización alternativa de la presente invención se proporciona una proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada quimérica y que tiene un perfil de glucosilación alterado. En una realización tal la región constante de cadena pesada comprende al menos un dominio CH2 de IgG3 y un dominio CH2 de IgG1 y tiene un perfil de

glucosilación alterado de modo que la relación de fucosa y manosa es 0,8:3 o menos, por ejemplo siendo la proteína de unión a antígeno desfucosilada de modo que dicha proteína de unión a antígeno tenga una función efectora potenciada en comparación con una proteína de unión a antígeno equivalente con una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina que carece de dichas mutaciones y perfil de glucosilación alterado, por ejemplo en el que tiene una o más de las siguientes funciones, ADCC potenciada o CDC potenciada, por ejemplo en la que tiene ADCC potenciada y CDC potenciada.

En una realización alternativa la proteína de unión a antígeno tiene al menos un dominio CH2 de IgG3 y al menos un dominio constante de cadena pesada de IgG1 estando ambos dominios CH2 de IgG mutados de acuerdo con las limitaciones descritas en el presente documento.

En un aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para producir una proteína de unión a antígeno de acuerdo con la invención descrita en el presente documento que comprende las etapas de:

a) cultivar una célula huésped recombinante que contenga un vector de expresión que contenga un ácido nucleico aislado como se describe en el presente documento, comprendiendo adicionalmente dicho vector de expresión una secuencia de ácido nucleico de Fc que codifica un dominio Fc quimérico que tiene restos de aminoácidos de dominio Fc tanto de IgG1 como de IgG3 y en la que el gen FUT8 que codifica alfa-1,6-fucosiltransferasa se ha inactivado en la célula huésped recombinante; y

b) recuperar la proteína de unión a antígeno.

Tales procedimientos par la producción de proteínas de unión a antígeno pueden realizarse, por ejemplo, usando el sistema de tecnología ACCRETAMAB™ disponible de BioWa, Inc. (Princeton, NJ) que combina los sistemas de tecnología POTELEGENT™ y COMPLEGENT™ para producir una proteína de unión a antígeno que tenga actividad potenciada tanto ADCC

como CDC que aumenta en relación con un anticuerpo monoclonal idéntico en lo demás, que carezca de un dominio Fc quimérico y que tenga fucosa en el oligosacáridos.

En otra realización más de la presente invención se proporciona una

5 proteína de unión a antígeno que comprende una región constante de cadena pesada mutada y quimérica teniendo dicha proteína de unión a antígeno un perfil de glucosilación alterado de modo que la proteína de unión a antígeno tiene función efectora potenciada, por ejemplo teniendo una o más de las siguientes funciones, ADCC potenciada o CDC potenciada. En una realización

10 las mutaciones se seleccionan de las posiciones 239, 332 y 330, por ejemplo las mutaciones se seleccionan de S239D, I332E y A330L. En una realización adicional la región constante de cadena pesada comprende al menos un dominio CH2 de IgG3 y un domino CH2 de IgG1. En una realización la región constante de cadena pesada tiene un perfil de glucosilación alterado de modo

15 que la relación de fucosa y manosa es de 0,8:3 o menos, por ejemplo la proteína de unión a antígeno está defucosilada, de modo que dicha proteína de unión a antígeno tiene una función efectora potenciada en comparación con una proteína de unión a antígeno no quimérica equivalente o con una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina que carece de dichas

20 mutaciones y perfil de glucosilación alterado.

Inmunoconjugados

También se proporciona un inmunoconjugado (denominado de forma intercambiable “conjugados anticuerpo-fármaco” o “ADC”) que comprende una

25 proteína de unión a antígeno de acuerdo con la invención como se describe en el presente documento incluyendo, pero sin limitación, un anticuerpo conjugado con uno o más agentes citotóxicos, tales como un agente quimioterapéutico, un fármaco, un agente inhibidor del crecimiento, una toxina (por ejemplo, una toxina proteica, una toxina enzimáticamente activa de origen bacteriano,

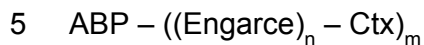
fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de la misma) o un isótopo radioactivo (es decir, un radioconjugado).

Se han usado immunoconjugados para el suministro local de agentes citotóxicos, es decir, fármacos que matan o inhiben el crecimiento o proliferación de células, en el tratamiento de cáncer (Lambert, J. (2005) Curr. Opinion in Pharmacology 5: 543-549; Wu y col. (2005) Nature Biotechnology 23(9):1137-1146; Payne, G. (2003) i 3:207-212; Syrigos y Epenetos (1999) Anticancer Research 19: 605-614; Niculescu-Duvaz y Springer (1997) Adv. Drug Deliv. Rev. 26:151-172; Patente de Estados Unidos N° 4.975.278). Los immunoconjugados posibilitan el suministro dirigido de un resto farmacológico a un tumor, y la acumulación intracelular en el mismo, en el que la administración sistémica de fármacos no conjugados puede dar como resultado niveles inaceptables de toxicidad para células normales así como para las células tumorales que se busca eliminar (Baldwin y col., Lancet (Mar. 15, 1986) pp. 603-05; Thorpe (1985) "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," en Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications (A. Pinchera y col., eds) pp. 475-506. Se ha indicado que tanto los anticuerpos policlonales como los anticuerpos monoclonales son útiles en estas estrategias (Rowland y col., (1986) Cancer Immunol. Immunother. 21: 183-87).

Los fármacos usados en estos procedimientos incluyen daunomicina, doxorubicina, metotrexato y vindesina (Rowland y col., (1986) mencionado anteriormente). Las toxinas usadas en conjugados de anticuerpo-toxina incluyen toxinas bacterianas tales como toxina diftérica, toxinas vegetales tales como ricina, toxinas de moléculas pequeñas tales como geldanamicina (Mandler y col (2000) J. Nat. Cancer Inst. 92(19): 1573-1581; Mandler y col (2000) Bioorganic & Med. Chem. Letters 10: 1025-1028; Mandler y col (2002) Bioconjugate Chem. 13: 786-791), maitansinoides (documento EP 1391213; Liu y col., (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 8618-8623), y caliqueamicina

(Lode y col (1998) Cancer Res. 58: 2928; Hinman y col (1993) Cancer Res. 53: 3336-3342).

En una realización, la presente invención incluye inmunoconjugados que tienen la siguiente estructura general:



En la que ABP es una proteína de unión a antígeno

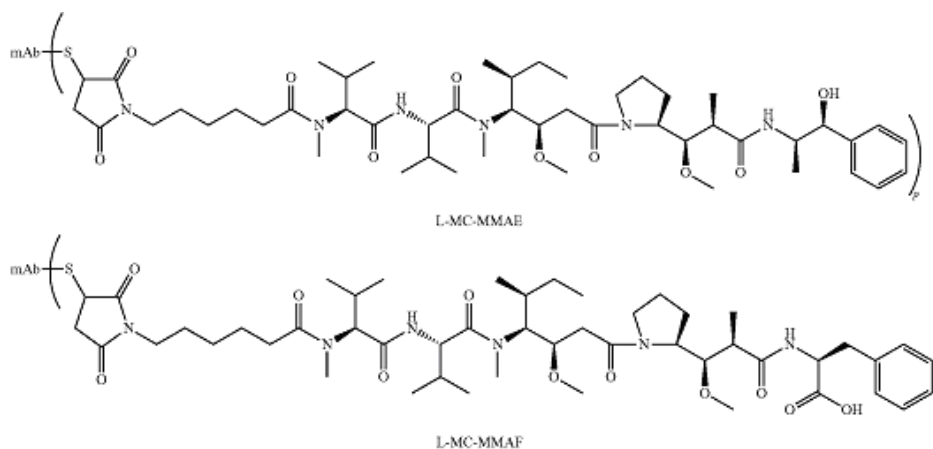
El enlazador está ausente o es cualquier engarce escindible o no escindible descrito en el presente documento

Ctx es cualquier agente citotóxico descrito en el presente documento

10 n es 0, 1, 2 ó 3 y

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

Se representan ejemplos de anticuerpos ligados con un engarce MC con auristatinas tales como MMAE y MMAF en la siguiente estructura:



15 En ciertas realizaciones, un inmunoconjugado comprende una proteína de unión a antígeno, incluyendo pero sin limitación, un anticuerpo y un agente quimioterapéutico u otra toxina. Se describen en el presente documento agentes quimioterapéuticos útiles en la generación de inmunoconjugados. Las toxinas enzimáticamente activas y fragmentos de los mismos que pueden

20 usarse incluyen cadena A de difteria, fragmentos activos que no se unen de la toxina diftérica, cadena A de exotoxina (de *Pseudomonas aeruginosa*), cadena

A de ricina, cadena A de abrina, cadena A de modeccina, alfa-sarcina, proteínas de *Aleurites fordii*, proteínas de diantina, proteínas de *Phytolacca americana*, curcina, crotina, inhibidor de *Saponaria officinalis*, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, neomicina y los tricotecenos. Véase, por
 5 ejemplo, documento WO 93/21232 publicado el 28 de octubre de 1993. Está disponible una diversidad de radionúclidos para la producción de anticuerpos radioconjugados. Los ejemplos incluyen ^{211}At , ^{212}Bi , ^{131}I , ^{131}In , ^{90}Y y ^{186}Re .

Las proteínas de unión a antígeno de la presente invención también pueden conjugarse con una o más toxinas, incluyendo, pero sin limitación, una
 10 caliqueamicina, maitansinoides, dolastatinas, aurostatinas, un tricoteceno y CC1065, y los derivados de estas toxinas que tienen actividad tóxica. Los agentes citotóxicos adecuados incluyen, pero sin limitación, una auristatina incluyendo dovalina-valina-dolaisoleunina-dolaproina-fenilalanina (MMAF) y monometil auristatina E (MMAE) así como formas estéricas de MMAE, un
 15 agente de unión al surco menor del ADN, un agente alquilante del surco menor del ADN, una enediina, una lexitropsina, una duocarmicina, un taxano, incluyendo paclitaxel y docetaxel, una puromicina, una dolastatina, un maitansinoide y un alcaloide de la vinca. Los agentes citotóxicos específicos incluyen topotecan, morfolino-doxorrubicina, rizoxina, cianomorfolino-
 20 doxorrubicina, dolastatina-10, equinomicina, combretastatina, caliqueamicina, maitansina, DM-1, DM-4, netropsina. Otros agentes citotóxicos adecuados incluyen agentes antitubulina, tales como una auristatina, un alcaloide de la vinca, una podofilotoxina, un taxano, un derivado de bacatina, una criptofisina, un maitansinoide, una combretastatina o una dolastatina. Los agentes
 25 antitubulina incluyen dimetilvalina-valina-dolaisoleucina-dolaproina-fenilalanina-p-fenilendiamina (AFP), MMAF, MMAE, auristatina E, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, VP-16, camptotecina, paclitaxel, docetaxel, epotilona A, epotilona B, nocodazol, colchicinas, colcimida, estramustina, cemadotina,

discodermolida, maitansina, DM-1, DM-4 o eleuterobina.

Se produjeron conjugados de fármaco con anticuerpo conjugando el agente antitubulina de moléculas pequeñas monometil auristatina E (MMAE) o monometil auristatina F (MMAF) con los anticuerpos. En el caso de MMAE el
 5 engarce consiste en una maleimida sensible a tiol, un espaciador de caproilo, el dipéptido valina-citrulina y p-aminobenciloxicarbonilo, un grupo de fragmentación autodegradante. En el caso de MMAF se usa un engarce de maleimidocaproilo resistente a proteasa. El procedimiento de conjugación conduce a heterogeneidad en la unión de fármaco-anticuerpo, variando tanto el
 10 número de fármacos unido a cada molécula de anticuerpo (relación molar [MR]), como el sitio de unión. La especie más prevalente es el material con una MR = 4; menos prevalentes son materiales con MR de 0, 2, 6 y 8. La MR de fármaco y anticuerpo media global es aproximadamente 4.

Producción de inmunoconjugados

15 Los puntos de unión son cisteínas producidas por reducción leve de los disulfuros intercatenarios del anticuerpo que se lleva a cabo mientras los anticuerpos se inmovilizan en resina de afinidad de Proteína G (permitiendo de este modo el uso de grandes excesos de reactivos sin purificaciones intermedias). Mientras esté inmovilizado, un gran exceso de TCEP reducirá
 20 completamente los disulfuros intercatenarios pero no tiene impacto sobre la unión del anticuerpo con la resina.

El número de tioles por anticuerpo generados por este procedimiento depende de la fuente e isotipo de los anticuerpos. Por ejemplo, los IgG1 humanos (y quiméricos ratón-humano) tienen 4 disulfuros reducibles y por lo
 25 tanto generan 8 tioles tras su reducción completa, mientras que los IgG1 murinos tienen 5 disulfuros reducibles y producen 10 tioles. Si se desean ADC con la máxima carga farmacológica (por ejemplo, 10 fármacos por anticuerpo para las IgG1 murinas), entonces puede añadirse simplemente el engarce de

maleimido-fármaco a los anticuerpos inmovilizados en exceso suficiente para asegurar la conjugación completa. Sin embargo, también pueden prepararse ADC con menos fármacos por anticuerpo a partir de anticuerpos completamente reducidos incluyendo un agente de protección biológicamente inerte tal como N-etilmaleimida (NEM) que ocupa algunos de los tioles disponibles en el anticuerpo. Cuando se añade engarce de maleimido-fármaco y el agente de protección simultáneamente al anticuerpo completamente reducido y en gran exceso (al menos 3 veces), los dos electrófilos de maleimida compiten por el número limitante de tioles disponibles. De esta manera, la carga farmacológica se determina por las tasas de reacción de tiol relativas del engarce-fármaco y agente de protección, y de este modo puede considerarse que están bajo control cinético. Las tasas de reacción relativas de engarces de maleimido-fármaco varían significativamente y de este modo la relación molar de fármaco-engarce con NEM presente en una mezcla de reacción deben determinarse de forma empírica para llegar a un panel de ADC con un nivel deseado de carga farmacológica. La fracción molar de los engarces farmacológicos SGD-1006 (vcMMAE) y SGD-1269 (mcMMAF) en mezclas de NEM que producen ADC con aproximadamente 4 fármacos por anticuerpo se resumen en la Tabla 2 para isotipos de IgG humano y murino habituales.

Auristatinas y dolastatinas

En algunas realizaciones, el inmunoconjugado comprende una proteína de unión a antígeno o anticuerpo conjugado con dolastatinas o análogos peptídicos de dolastatinas y derivados, las auristatinas (Patentes de Estados Unidos N° 5.635.483; 5.780.588). Se ha mostrado que las dolastatinas y auristatinas interfieren con dinámica de microtúbulos, hidrólisis de GTP y división nuclear y celular (Woyke y col. (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584) y tienen actividad antineoplásica (Patente de

Estados Unidos N° 5.663.149) y antifúngica (Pettit y col. (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42: 2961-2965). El resto farmacológico de dolastatina o auristatina (que son derivados pentapeptídicos de dolastatinas) puede unirse al anticuerpo a través del extremo N (amino) terminal o el C (carboxilo) terminal

5 del resto farmacológico peptídico (documento WO 02/088172).

Las realizaciones de auristatina ejemplares incluyen los restos farmacológicos de monometil auristatina ligados en extremo N terminal DE y DF, desvelados en "Monomethylvaline Compounds Capable of Conjugation to Ligands," Patente de Estados Unidos N° 7.498.298, la divulgación de la cual se

10 incorpora expresamente por referencia en su totalidad. Como se usa en el presente documento, la abreviatura "MMAE" se refiere a monometil auristatina E. Como se usa en el presente documento la abreviatura "MMAF" se refiere a dovalina-valina-dolaisoleucina-dilaproina-fenilalanina.

Típicamente, pueden prepararse restos farmacológicos basados en

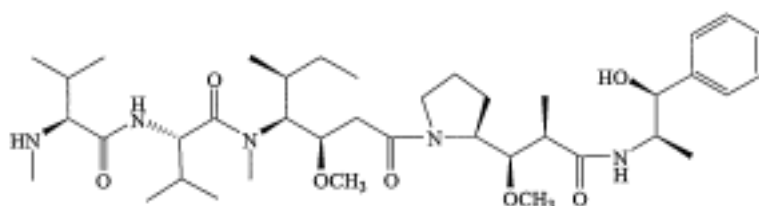
15 péptidos formando un enlace peptídico entre dos o más aminoácidos y/o fragmentos peptídicos. Tales enlaces peptídicos pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento de síntesis de fase líquida (véase E. Schroder y K. Lubke, "The Peptides," volumen 1, pp 76-136, 1965, Academic Press) que se conoce bien en el campo de la química peptídica. Los restos

20 farmacológicos de auristatina/dolastatina pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la Patente de Estados Unidos N° 5.635.483; Patente de Estados Unidos N° 5.780.588; Pettit y col. (1989) J. Am. Chem. Soc. 111: 5463-5465; Pettit y col. (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G. R., y col. Synthesis, 1996, 719-725; y Pettit y col. (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans.

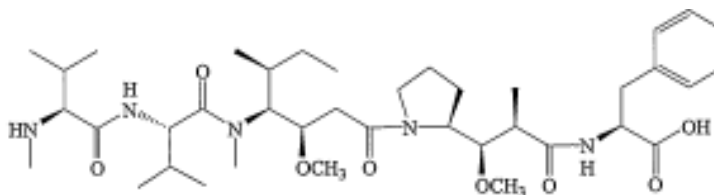
25 15:859-863. Véase también Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7): 778-784; "Monomethylvaline Compounds Capable of Conjugation to Ligands", Patente de Estados Unidos N° 7.498.298, presentada el 5 de noviembre de 2004, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad (que desvela, por

ejemplo, engarces y procedimientos para preparar compuestos de monometil valina tales como MMAE y MMAF conjugados con engarces). Se desvelan compuestos biológicamente activos orgánicos que actúan como agentes citotóxicos, específicamente pentapéptidos, en las Patentes de Estados Unidos
 5 N° 6.884.869; 7.498.298; 7.098.308; 7.256.257; y 7.423.116. Se describen anticuerpos monoclonales ligados con MMAE y MMAF así como diversos derivados de auristatinas y procedimientos para prepararlos en la Patente de Estados Unidos N° 7.964.566.

Los ejemplos de auristatinas incluyen MMAE y MMAF, las estructuras de
 10 las cuales se muestran a continuación:



MMAE



MMAF

Maitansina y maitansinoides

Los maitansinoides son inhibidores mitóticos que actúan inhibiendo la
 15 polimerización de tubulinas. Se aisló en primer lugar maitansina del arbusto Africano oriental *Maytenus serrata* (Patente de Estados Unidos N° 3.896.111). Posteriormente, se descubrió que ciertos microbios también producen maitansinoides, tales como maitansinol y ésteres de maitansinol C-3 (Patente de Estados Unidos N° 4.151.042). Pueden prepararse fármacos maitansinoides
 20 altamente citotóxicos a partir de precursores de ansamitocina producidos por fermentación de microorganismos tales como Actinosinema. Se describen

procedimientos para aislar ansamitocinas en la Patente de Estados Unidos N° 6.573.074. Se desvelan maitansinol sintético y derivados y análogos del mismo, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 4.137.230; 4.248.870; 4.256.746; 4.260.608; 4.265.814; 4.294.757; 4.307.016; 4.308.268; 4.308.269; 5 4.309.428; 4.313.946; 4.315.929; 4.317.821; 4.322.348; 4.331.598; 4.361.650; 4.364.866; 4.424.219; 4.450.254; 4.362.663; y 4.371.533.

Se preparan conjugados de anticuerpos-maitansinoide ligando químicamente un anticuerpo con una molécula de maitansinoide sin reducir significativamente la actividad biológica del anticuerpo ni de la molécula de 10 maitansinoide. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 5.208.020. Una media de 3-4 moléculas de maitansinoide conjugadas por molécula de anticuerpo ha mostrado eficacia en la potenciación de citotoxicidad de células diana sin afectar de forma negativa a la función o solubilidad del anticuerpo, incluso aunque se esperaría que una molécula de toxina/anticuerpo potenciara 15 la citotoxicidad frente al uso de anticuerpo desnudo. Los maitansinoides se conocen bien en la técnica y pueden sintetizarse por técnicas conocidas o aislarse a partir de fuentes naturales. Se desvelan maitansinoides adecuados, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 5.208.020 y en las otras patentes y publicaciones no de patente a las que se ha hecho referencia 20 anteriormente en el presente documento. Los maitansinoides son maitansinol y análogos de maitansinol modificados en el anillo aromático o en otras posiciones de la molécula de maitansinol, tales como diversos ésteres de maitansinol. Se desvelan procedimientos para preparar maitansinoides para engarce con anticuerpos en las Patentes de Estados Unidos N° 6.570.024 y 25 6.884.874.

Caliqueamicina

La familia de caliqueamicina de antibióticos es capaz de producir roturas de ADN bicatenarias a concentraciones subpicomolares. Para la preparación

de conjugados de la familia de caliqueamicina véase Patentes de Estados Unidos N° 5.712.374, 5.714.586, 5.739.116, 5.767.285, 5.770.701, 5.770.710, 5.773.001, 5.877.296 (todas de American Cyanamid Company). Los análogos estructurales de caliqueamicina que pueden usarse incluyen, pero sin limitación, gamma.1I, alfa.2I, .alfa.3I, N-acetil-gamma.1I, PSAG y zeta.1I (Hinman y col., Cancer Research 53: 3336-3342 (1993), Lode y col., Cancer Research 58: 2925-2928 (1998) y las patentes de Estados Unidos anteriormente mencionadas de American Cyanamid). Otro fármaco antitumoral con el que puede conjugarse el anticuerpo es QFA que es un antifolato. Tanto caliqueamicina como QFA tienen sitios intracelulares de acción y no cruzan fácilmente la membrana plasmática. Por lo tanto, la captación celular de estos agentes a través de internalización mediada por anticuerpo potencia en gran medida sus efectos citotóxicos.

Otros agentes citotóxicos

Otros agentes antitumorales que pueden conjugarse con los anticuerpos incluyen BCNU, estreptozocina, vincristina y 5-fluorouracilo, la familia de agentes conocida colectivamente como complejo LL-E33288 descrita en las Patentes de Estados Unidos N° 5.053.394, 5.770.710, así como esperamicinasa (Patente de Estados Unidos N° 5.877.296).

Las toxinas enzimáticamente activas y fragmentos de las mismas que pueden usarse incluyen cadena A de difteria, fragmentos activos sin unión de toxina diftérica, cadena A de exotoxina (de *Pseudomonas aeruginosa*), cadena A de ricina, cadena A de abrina, cadena A de modeccina, alfa-sarcina, proteínas de *Aleurites fordii*, proteínas de diantina, proteínas de *Phytolacca americana* (PAPI, PAPII y PAP-S), inhibidor de *Momordica charantia*, curcina, crotina, inhibidor de *Saponaria officinalis*, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, neomicina y los tricotecenos. Véase, por ejemplo, documento WO 93/21232 publicado el 28 de octubre de 1993.

La presente invención contempla adicionalmente un inmunoconjugado formado entre un anticuerpo y un compuesto con actividad nucleolítica (por ejemplo, una ribonucleasa o una endonucleasa de ADN tal como una desoxirribonucleasa; DNasa).

5 Para destrucción selectiva del tumor, el anticuerpo puede comprender un átomo altamente radiactivo. Está disponible una diversidad de isótopos radiactivos para la producción de anticuerpos radioconjugados. Los ejemplos incluyen At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 e isótopos radiactivos de Lu. Cuando el conjugado se usa para detección, este
10 puede comprende un átomo radiactivo para estudios escintigráficos, por ejemplo tc99m o I123, o un marcador de espín para imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) (también conocida como imagen de resonancia magnética, mri), tal como yodo-123 de nuevo, yodo-131, indio-111, flúor-19, carbono-13, nitrógeno-15, oxígeno-17, gadolinio, manganeso o hierro.

15 Los marcadores radiactivos o de otro tipo pueden incorporarse en el conjugado de maneras conocidas. Por ejemplo, el péptido puede biosintetizarse o puede sintetizarse por síntesis de aminoácidos químicos usando precursores de aminoácidos adecuados que implican, por ejemplo, flúor 19 en lugar de hidrógeno. Pueden unirse marcadores tales como tc99m o
20 I123, Re186, Re188 e In111 mediante un resto de cisteína en el péptido. Puede unirse Itrio-90 mediante un resto de lisina. Puede usarse el procedimiento de IODOGEN (Fraker y col. (1978) Biochem. Biophys. Res. Commun. 80: 49-57) para incorporar yodo-123. "Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy" (Chatal, CRC Press 1989) describe otros procedimientos en detalle.

25 Preparación de ADC

En los conjugados de anticuerpo con fármaco, el anticuerpo puede conjugarse directamente con el agente citotóxico o mediante un engarce. Los engarces adecuados incluyen, por ejemplo, engarces escindibles y no

escindibles. Un engarce escindible es típicamente susceptible de escisión en condiciones intracelulares. Los engarces escindibles adecuados incluyen, por ejemplo, un engarce peptídico escindible por una proteasa intracelular, tal como proteasa lisosomal o una proteasa endosomal. En realizaciones
 5 ejemplares, el engarce puede ser un engarce dipeptídico, tal como un engarce valina-citrulina (val-cit) o fenilalanina-lisina (phe-lys). Otros engarces adecuados incluyen engarces hidrolizables a un pH de menos de 5,5 tales como un engarce de hidrazona. Los engarces escindibles adecuados adicionales incluyen engarces de disulfuro.

10 Bristol-Myers Squibb ha descrito conjugados de fármacos antitumorales escindibles por enzima lisosomal particulares. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 6.214.345. Seattle Genetics ha publicado la solicitud de Patente de Estados Unidos 2003/0096743 y solicitud de Patente de Estados Unidos 2003/0130189, que describen p-aminobenciléteres en agentes de
 15 suministro de fármacos. Los engarces descritos en estas solicitudes se limitan a composiciones de aminobenciléter.

Pueden prepararse conjugados de la proteína de unión a antígeno y el agente citotóxico usando una diversidad de agentes de acoplamiento de proteínas bifuncionales tales como N-succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato
 20 (SPDP), succinimidil-4-(N-maleimidometil) ciclohexano-1-carboxilato (SMCC), iminotiolano (IT), derivados bifuncionales de imidoésteres (tales como dimetil adipimidato HCl), ésteres activos (tales como disuccinimidil suberato), aldehídos (tales como glutaraldehído), compuestos de bis-azido (tales como bis(p-azidobenzoil) hexanodiamina), derivados de bis-diazonio (tales como bis-
 25 (p-diazoniobenzoil)-etilendiamina), diisocianatos (tales como tolueno 2,6-diisocianato), y compuestos de flúor bis-activo (tales como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenceno).

Adicionalmente el engarce puede estar compuesto de uno o más

componentes de engarce. Los componentes de engarce ejemplares incluyen 6-maleimidocaproilo ("MC"), maleimidopropanoil ("MP"), valina-citrulina ("val-cit"), alanina-fenilalanina ("ala-phe"), p-aminobenciloxycarbonilo ("PAB"), N-Succinimidil 4-(2-piridiltio)pentanoato ("SPP"), N-Succinimidil 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1 carboxilato ("SMCC"), y N-Succinimidil (4-yodoacetil)aminobenzoato ("SIAB"). Se conocen en la técnica componentes de engarce adicionales y algunos se describen en el presente documento. Véase también "Monomethylvaline Compounds Capable of Conjugation to Ligands," Patente de Estados Unidos N° US 7.498.298, presentada el 5 de noviembre de 2004, los contenidos de la cual se incorporan por la presente por referencia en su totalidad.

Los engarces también pueden comprender aminoácidos y/o análogos de aminoácidos. Los componentes de engarce aminoacídicos incluyen un dipéptido, un tripéptido, un tetrapéptido o un pentapéptido. Los dipéptidos ejemplares incluyen: valina-citrulina (vc o val-cit), alanina-fenilalanina (af o ala-phe). Los tripéptidos ejemplares incluyen: glicina-valina-citrulina (gly-val-cit) y glicina-glicina-glicina (gly-gly-gly). Los restos de aminoácidos que comprenden un componente de engarce aminoacídico incluyen los de origen natural, así como aminoácidos menores y análogos de aminoácidos de origen no natural, tales como citrulina. Pueden diseñarse componentes de engarce aminoacídicos y optimizarse en su selectividad para escisión enzimática por una enzima particular, por ejemplo, una proteasa asociada a tumor, cathepsina B, C y D o una proteasa de plasmita.

Las proteínas de unión a antígeno y anticuerpos pueden hacerse reactivos para conjugación con reactivos de engarce. Los grupos nucleófilos en anticuerpos incluyen, pero sin limitación: (i) grupos de amina N-terminal, (ii) grupos de amina de cadena lateral, por ejemplo, lisina, (iii) grupos de tiol de cadena lateral, por ejemplo, cisteína y (iv) grupos amino o hidroxilo de azúcares

en los que el anticuerpo está glucosilado. Los grupos de amina, tiol e hidroxilo son nucleófilos y capaces de reaccionar para formar enlaces covalentes con grupos electrófilos en restos de engarce y reactivos de engarce incluyendo: (i) ésteres activos tales como ésteres de NHS, ésteres de HOBt, haloformatos y haluros ácidos; (ii) alquil y bencil haluros tales como haloacetamidas; (iii) grupos de aldehídos, cetonas, carboxilo y maleimida. Ciertos anticuerpos tienen disulfuros intercatenarios reducibles, es decir puentes de cisteína. Los anticuerpos pueden hacerse reactivos para conjugación con reactivos de engarce por tratamiento con un agente reductor tal como DTT (ditiotreitól).

5 Cada puente de cisteína formará por lo tanto, teóricamente, dos nucleófilos de tiol reactivos. Pueden introducirse grupos nucleófilos adicionales en anticuerpos a través de la reacción de lisinas con 2-iminotiolano (reactivo de Traut) dando como resultado conversión de una amina en un tiol. Pueden introducirse grupos de tiol reactivos en el anticuerpo (o fragmento del mismo)

10 introduciendo uno, dos, tres, cuatro o más restos de cisteína (por ejemplo, preparando anticuerpos mutantes que comprenden uno o más restos de aminoácido cisteína no nativos).

Las proteínas de unión a antígenos y anticuerpos también pueden modificarse para introducir restos electrófilos, que pueden reaccionar con

20 sustituyentes nucleófilos en el reactivo o fármaco de engarce. Los azúcares de anticuerpos glucosilados pueden oxidarse, por ejemplo, con reactivos oxidantes de peryodato, para formar aldehído o grupos de cetona que pueden reaccionar con el grupo amina de reactivos de engarce o restos farmacológicos. Los grupos base de Schiff de imina resultantes pueden formar un engarce estable,

25 o pueden reducirse, por ejemplo, por reactivos de borohidruro para formar engarces de amina estables. En una realización, la reacción de la parte de carbohidrato de un anticuerpo glucosilado con galactosa oxidasa o metaperyodato de sodio puede producir grupos carbonilo (aldehído y cetona)

en la proteína que pueden reaccionar con grupos apropiados en el fármaco (Hermanson, Bioconjugate Techniques). En otra realización, las proteínas que contienen restos de serina o treonina N terminales pueden reaccionar con metaperyodato sódico, dando como resultado producción de un aldehído en
5 lugar del primer aminoácido (Geoghegan & Stroh, (1992) Bioconjugate Chem. 3: 138-146; Patente de Estados Unidos N° 5.362.852). Tales aldehídos pueden reaccionar con un resto farmacológico o nucleófilo de engarce.

Los grupos nucleófilos en un resto farmacológico incluyen, pero sin limitación: amina, tiol, hidroxilo, hidracida, oxima, hidracina, tiosemicarbazona,
10 carboxilato de hidracina y grupos de arilhidracida capaces de reaccionar para formar enlaces covalentes con grupos electrófilos en restos de engarce y reactivos de engarce que incluyen: (i) ésteres activos tales como ésteres de NHS, ésteres de HOBt, haloformatos y haluros ácidos; (ii) alquil y bencil haluros tales como haloacetamidas; (iii) grupos aldehídos, cetonas, carboxilo y
15 maleimida.

En algunas realizaciones, el engarce es escindible por un agente de escisión que está presente en el ambiente intracelular (por ejemplo, dentro de un lisosoma, endosoma o caveola). El engarce puede ser, por ejemplo, un engarce de peptidilo que se escinde por una enzima peptidasa o proteasa
20 intracelular, incluyendo, pero sin limitación, una proteasa lisosomal o endosomal. Típicamente, el engarzador de peptidilo es de al menos dos aminoácidos de longitud o al menos tres aminoácidos de longitud. Los agentes de escisión pueden incluir catepsina B y D y plasmina, de todos los cuales se sabe que hidrolizan derivados farmacológicos dipeptídicos dando como
25 resultado la liberación de fármaco activo dentro de células diana (véase, por ejemplo, Dubowchik y Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83: 67-123). Los engarzadores de peptidilo pueden ser escindibles por enzimas que están presentes en las células. Por ejemplo, puede usarse un engarce de peptidilo

que es escindible por la proteasa dependiente de tiol catepsina B, que se expresa en gran medida en tejido canceroso (por ejemplo, un engarce de Phe-Leu o de Gly-Phe-Leu-Gly (SEC ID N°: 50)). Otros engarces tales se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 6.214.345. En realizaciones específicas, el engarce de peptidilo escindible por una proteasa intracelular es un engarce Val-Cit o un engarce Phe-Lys (véase, por ejemplo Patente de Estados Unidos N° 6.214.345, que describe la síntesis de doxorubicina con el engarce val-cit). Una ventaja de usar liberación proteolítica intracelular del agente terapéutico es que el agente se atenúa típicamente cuando se conjuga y las estabildades en suero de los conjugados son típicamente altas.

En otras realizaciones, el engarzador escindible es sensible a pH, es decir, sensible a hidrólisis a ciertos valores de pH. Típicamente, el engarce sensible a pH es hidrolizable en condiciones ácidas. Por ejemplo, puede usarse un engarce lábil para ácido que es hidrolizable en el lisosoma (por ejemplo, una hidrazona, semicarbazona, tiosemicarbazona, amida cis-aconítica, ortoéster, acetal, cetal o similares). (Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 5.122.368; 5.824.805; 5.622.929; Dubowchik y Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83: 67-123; Neville y col., 1989, Biol. Chem. 264: 14653-14661). Tales engarces son relativamente estables en condiciones de pH neutro, tales como las de la sangre, pero son inestables a pH por debajo de 5,5 ó 5,0, el pH aproximado del lisosoma. En ciertas realizaciones, el engarce hidrolizable es un engarce de tioéter (tal como, por ejemplo, un tioéter unido al agente terapéutico mediante un enlace de acilhidrazona (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 5.622.929)).

En otras realizaciones más, el engarce es escindible en condiciones reductoras (por ejemplo, un engarce disulfuro). Se conoce una diversidad de engarces disulfuro en la técnica, incluyendo, por ejemplo, los que pueden formarse usando SATA (N-succinimidil-5-acetiltioacetato), SPDP (N-

succinimidil-3-(2-piridilditio)propionato), SPDB (N-succinimidil-3-(2-piridilditio)butirato) y SMPT (N-succinimidil-oxicarbonil-alfa-metil-alfa-(2-piridilditio)tolueno), SPDB y SMPT (Véase, por ejemplo, Thorpe y col., 1987, Cancer Res. 47: 5924-5931; Wawrzynczak y col., In Immunoconjugates: Antibody
 5 Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987. Véase también Patente de Estados Unidos N° 4.880.935.))

En otras realizaciones específicas más, el engarce es un engarce de malonato (Johnson y col., 1995, Anticancer Res. 15: 1387-93), un engarce de maleimidobenzoilo (Lau y col., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10): 1299-1304), o
 10 un análogo de 3'-N-amida (Lau y col., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10): 1305-12).

Típicamente, el engarce no es sustancialmente sensible al ambiente extracelular. Como se usa en el presente documento, "no sustancialmente sensible al ambiente extracelular", en el contexto de un engarce, significa que
 15 no más de aproximadamente 20 %, típicamente no más de aproximadamente 15 %, más típicamente no más de aproximadamente 10 %, incluso más típicamente no más de aproximadamente 5 %, no más de aproximadamente 3 % o no más de aproximadamente 1 % de los engarces, en una muestra de ADC o derivado de ADC, se escinden cuando el ADC o derivado de ADC está
 20 presente en un ambiente extracelular (por ejemplo, en plasma). Si un engarce no es sustancialmente sensible al ambiente extracelular puede determinarse, por ejemplo, incubando de forma independiente con plasma tanto (a) el ADC o derivado de ADC (la "muestra de ADC") como (b) una cantidad molar igual de anticuerpo no conjugado o agente terapéutico (la "muestra de control") durante
 25 un periodo de tiempo predeterminado (por ejemplo, 2, 4, 8, 16 ó 24 horas) y comparando después la cantidad de anticuerpo no conjugado o agente terapéutico presente en la muestra de ADC con la presente en muestra de control, como se mide, por ejemplo, por cromatografía líquida de alto

rendimiento.

En otras realizaciones no mutuamente exclusivas, el engarce promueve la internalización celular. En ciertas realizaciones, el engarce promueve la internalización celular cuando se conjuga con el agente terapéutico (es decir, en el medio del resto de agente terapéutico-engarce del ADC o derivado de ADC como se describe en el presente documento). En otras realizaciones más, el engarce promueve la internalización celular cuando se conjuga tanto con el agente terapéutico como con la proteína de unión a antígeno o anticuerpo derivado del mismo (es decir, en el medio del ADC o derivado de ADC como se describe en el presente documento).

Una diversidad de engarces que pueden usarse con las presentes composiciones y procedimientos se describen en el documento WO 2004010957 titulado "Drug Conjugates and Their Use for Treating Cancer, An Autoimmune Disease or an Infectious Disease" presentado el 31 de julio de 2003 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/400.403, titulada "Drug Conjugates and their use for treating cancer, an autoimmune disease or an infectious disease", presentada el 31 de julio de 2002 (la divulgación de la cual se incorpora por referencia en el presente documento).

Como alternativa, puede prepararse una proteína de fusión que comprende la proteína de unión a antígeno y agente citotóxico, por ejemplo, por técnicas recombinantes o síntesis peptídica. La longitud del ADN puede comprender regiones respectivas que codifican las dos partes del conjugado adyacentes entre sí o separadas por una región que codifica un péptido de engarce que no destruye las propiedades deseadas del conjugado.

En otra realización más, el anticuerpo puede conjugarse con un "receptor" (tal como estreptavidina) para su utilización en pre-dirección de tumor en la que el conjugado de anticuerpo-receptor se administra al paciente, seguido de retirada de conjugado no unido de la circulación usando un agente

de eliminación y la administración de un “ligando” (por ejemplo, avidina) que se conjuga con un agente citotóxico (por ejemplo, un radionucleótido).

La expresión “anticuerpo No Humano o fragmento de anticuerpo del mismo” como se usa en el presente documento pretende referirse a
5 anticuerpos o fragmentos de los mismos que se originan en cualquier especie distinta de seres humanos, en la que humano incluye anticuerpos quiméricos.

La expresión “anticuerpo donador” se refiere a un anticuerpo (monoclonal y/o recombinante) que contribuye a las secuencias de aminoácidos de sus dominios variables, CDR, u otros fragmentos funcionales o
10 análogos de los mismos para un primer compañero de inmunoglobulina, para proporcionar la región codificante de inmunoglobulina alterada y anticuerpo alterado expresado resultante con la especificidad antigénica y actividad neutralizadora característica del anticuerpo donador.

La expresión “anticuerpo aceptor” se refiere a un anticuerpo (monoclonal
15 y/o recombinante) heterólogo para el anticuerpo donador, que aporta todas (o cualquier parte, pero preferentemente todas) las secuencias de aminoácidos que codifican sus regiones marco de cadena pesada y/o ligera, y/o sus regiones constantes de cadena pesada y/o ligera para el primer compañero de inmunoglobulina. El anticuerpo humano es el anticuerpo aceptor.

La expresión “secuencia aceptora humana” como se usa en el presente
20 documento pretende referirse a un marco de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo del mismo que comprende la secuencia de aminoácidos de un marco VH o VL derivado de un anticuerpo humano o fragmento de anticuerpo del mismo o un marco de secuencia consenso humano en el que pueden
25 incorporarse CDR de una especie no humana.

El término “incorporación” de las CDR o regiones hipervariables como se usa en el presente documento abarca cualquier medio por el que las CDR no humanas se sitúan con el marco aceptor humano. Se apreciará que esto puede

conseguirse de diversas formas, por ejemplo, pueden generarse ácidos nucleicos que codifiquen la secuencia de aminoácidos deseada mutando ácidos nucleicos que codifican la secuencia de dominio variable no humana de modo que los restos marco de la misma cambien a restos del marco aceptor humano o mutando ácido nucleico que codifica la secuencia de dominio variable humana de modo que las CDR cambian a restos no humanos, o sintetizando ácidos nucleicos que codifican la secuencia deseada. En una realización la secuencia final se genera *in silico*.

La presente invención se describe ahora solamente como ejemplo. Las reivindicaciones adjuntas pueden incluir una generalización de uno o más de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1 Generación y selección de anticuerpos monoclonales

1.1 Estrategias de inmunización

El mAb anti BCMA humano murino parental CA8 se identificó a partir de hibridomas derivados de ratones inmunizados con BCMA humano de longitud completa. Se inmunizó un ratón BALB/c i.p. con 25 µg de proteína recombinante (rBCMA) combinada con CFA. El ratón se estimuló tres veces a intervalos de un mes con 25 µg de proteína rBCMA de longitud completa + 10 µg de emulsión estable de monofosforil lípido A (MPL-SE) (Corixa Corporation, Seattle, WA) y se le proporcionó un refuerzo pre-fusión de 30 µg de proteína rBCMA i.v. 3 días antes de la fusión. Se generaron hibridomas y se clonaron usando el kit de clonación de hibridoma ClonaCell-HY (StemCell Technologies, Vancouver, BC) o usando un procedimiento convencional. En el procedimiento convencional, los linfocitos B de los bazo de los animales inmunizados se fusionaron con células de mieloma Sp2/0 en presencia de PEG (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Después de recuperación durante una noche, las células fusionadas se sembraron a dilución limitante en placas de 96 pocillos y se

sometieron a selección de hipoxantina-aminopterina-timidina. Los sobrenadantes de cultivo de hibridoma se examinaron con respecto a la presencia de anticuerpos anti-BCMA por ELISA y citometría de flujo.

El mAb anti BCMA humano murino parental S307118G03 se identificó a partir de hibridomas derivados de ratones SJL inmunizados con quimera de TNFRSF17-Fc/BCMA humano recombinante (R&D 193-Fc) usando el procedimiento de RIMMS (múltiples sitios de inmunización rápida). El día 0, se emulsionaron 5 µg de proteína por ratón en adyuvante AS02a en 2 sitios en la espalda (sobre las caderas y sobre los hombros) y subyacentes a los ganglios linfáticos principales en 4 sitios en la parte frontal. El día 6 y el día 11 se inyectaron 2,5 µg de proteína por ratón en adyuvante RIBI subyacente a los ganglios linfáticos principales en 4 sitios en la parte frontal. El día 14 se sacrificaron los animales. Los ganglios linfáticos y el bazo se escindieron, se rompieron y se realizó una fusión de células somáticas inducida por PEG1500 usando una relación 3:1 con célula de mieloma de ratón X63 AG8 653.GFP.Bcl-2.11 (BioCat 112754; R17209/58). La fusión se sembró en 10 placas de 96 pocillos y se exploró directamente a partir de estas.

El mAb anti BCMA humano murino parental S336105A07 se identificó a partir de hibridomas derivados de inmunizaciones idénticas. Los ganglios linfáticos y el bazo se escindieron el día 14, se rompieron y se realizó una electrofusión de Cytopulse usando una relación 1:1 con células de mieloma de ratón X63 AG8 653.GFP.Bcl-2.11 (BioCat 112754; R17209/58). La fusión se sembró en omnitrays que contenía medio semisólido antes de seleccionar en 10 placas de 96 pocillos y se exploró directamente a partir de estas 5 días después.

Los mAb parentales murinos anti BCMA humano S332121F02 y 332126E04 se identificaron a partir de hibridomas derivados de ratones SJL inmunizados con fusión de Fc recombinante del dominio extracelular de BCMA

humano (4-53) BCMA usando el procedimiento de RIMMS (inmunización rápida). El día 0, se emulsionaron 5 µg de proteína por ratón en adyuvante AS02a en 2 sitios en la espalda (sobre las caderas y sobre los hombros) y subyacente a los ganglios linfáticos principales en 4 sitios en la parte frontal. El

5 día 6 se inyectaron 5 µg de proteína BMCA-Fc de cynomolgus recombinante por ratón en adyuvante RIBI subyacente a los ganglios linfáticos principales en 4 sitios en la parte frontal. El día 11 se inyectaron 2,5 µg de BCMA-Fc recombinante humano y 2,5 µg de BCMA-Fc de cynomolgus recombinante por ratón en adyuvante RIBI subyacente a los ganglios linfáticos principales en 4

10 sitios en la parte frontal. El día 14 los animales se sacrificaron y las células se trataron como para S307118G03.

El mAb parental murino anti BCMA humano S322110D07 se identificó a partir de hibridomas derivados de ratones SJL inmunizados con fusión de Fc recombinante del dominio extracelular de BCMA humano (4-53) en complejo

15 con April humano recombinante (R&D 5860-AP/CF) premezclado a relación molar 1:1. Los ratones se inmunizaron i.p. con 5 µg de complejo April/ BCMA-Fc de Cynomolgus en PBS, se suspendió en adyuvante RIBI, 100 µl de dosis por ratón y se reforzaron tres veces a intervalos de 3-4 semanas con 2,5 µg de complejo April/ BCMA-Fc de Cynomolgus en PBS, se suspendió en adyuvante

20 RIBI, se inyectaron 100 µl de dosis por ratón por vía intraperitoneal y se proporcionó un refuerzo pre-fusión del mismo inmunógeno 1 día antes de la fusión y se trató como para S307118G03.

El mAb anti BCMA humano murino parental S335115G01 y S335122F05 se identificaron a partir de hibridomas derivados de ratones SJL inmunizados

25 con una mezcla de fusión de Fc recombinante del dominio extracelular de BCMA humano (4-53) y fusión de Fc recombinante del dominio extracelular de BCMA (4-52) de cynomolgus usando el procedimiento de RIMMS (múltiples sitios de inmunización rápida). El día 0, se emulsionaron 2,5 µg de cada

proteína por ratón en adyuvante AS02a y se inyectaron en 2 sitios en la espalda (sobre las caderas y sobre los hombros) y subyacente a los ganglios linfáticos principales en 4 sitios en la parte frontal. El día 6 y el día 11 se inyectaron 2,5 µg de cada proteína por ratón en adyuvante subyacente a los ganglios linfáticos principales en 4 sitios en la parte frontal. El día 14 los animales se sacrificaron. Los ganglios linfáticos y de bazo se escindieron, se rompieron y se realizó una electrofusión de Cytopulse usando una relación 1:1 con células de mieloma de ratón X63 AG8 653.GFP.Bcl-2.11 (BioCat 112754; R17209/58). La fusión se sembró en omnitrays que contenían medio semisólido antes de seleccionar en 32 placas de 96 pocillos y se exploró directamente a partir de estos 5 días después.

Ejemplo 2 Humanización.

2.1 Clonación de regiones variables de hibridoma de CA8

Se extrajo ARN total de células de hibridoma de CA8, se generó después secuencia de ADNc de dominio variable pesado y ligero por transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). El cebador directo para RT-PCR fue una mezcla de cebadores degenerados específicos para secuencias líder de gen de inmunoglobulina murina y el cebador inverso fue específico para las regiones constantes de anticuerpo. Se usaron en este caso cebadores inversos específicos para IgG1, IgG2a e IgG2b puesto que el isotipo era desconocido. Para diseñar los cebadores, se generaron alineamientos de múltiples secuencias de ADN de las secuencias líder de los genes de V_H y V_k de ratón.

2.2 Clonación de CA8 quimérico

Las construcciones de expresión de ADN que codifican el anticuerpo quimérico se prepararon *de novo* por acumulación de oligonucleótidos solapantes que incluían sitios de restricción para clonar en vectores de expresión de mamífero así como una secuencia señal humana. Se introdujeron

sitios de restricción *HindIII* y *SpeI* para enmarcar el dominio VH que contenía la secuencia señal para clonar en vectores de expresión de mamíferos que contenían la región constante humana $\gamma 1$. Se introdujeron sitios de restricción *HindIII* y *BsiWI* para enmarcar el dominio VL que contenía la secuencia señal para clonar en el vector de expresión de mamífero que contenía la región constante kappa humana.

2.3 Clonación de las variantes de CA8 humanizadas

Las construcciones de expresión de ADN que codificaban las variantes de anticuerpo humanizado se prepararon *de novo* por acumulación de oligonucleótidos solapantes que incluían sitios de restricción para clonar en vectores de expresión de mamífero así como una secuencia señal humana. Se introdujeron sitios de restricción *HindIII* y *SpeI* para enmarcar el dominio VH que contenía la secuencia señal para clonar en vectores de expresión de mamífero que contenían la región constante $\gamma 1$ humana. Se introdujeron sitios de restricción *HindIII* y *BsiWI* para enmarcar el dominio VL que contenía la secuencia señal para clonar en el vector de expresión de mamífero que contenía la región constante kappa humana.

2.4 Expresión de los anticuerpos CA8 recombinantes (incluyendo cuantificación de anticuerpos)

Se cotransfectaron de forma transitoria células HEK 293 6E con plásmido de expresión que codificaban las cadenas pesada y ligera respectivamente y se expresaron a pequeña escala para producir anticuerpo. Los anticuerpos se cuantificaron por ELISA. Se revistieron placas de ELISA con IgG anti humano (Sigma I3382) a 1 mg/ml y se bloquearon con solución de bloqueo (BSA al 4 % en solución salina tamponada con Tris). Se añadieron diversas diluciones de los sobrenadantes de cultivo tisular y la placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. También se añadieron diluciones de un anticuerpo convencional conocido a la placa. La placas se lavó en TBST y se

- detectó la unión mediante la adición de un anticuerpo de cadena ligera kappa antihumano marcado con peroxidasa (Sigma A7164) a una dilución de 1/1000 en solución de bloqueo. La placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de lavar en TBST. La placa se reveló por adición de sustrato
- 5 OPD (Sigma P9187) y el revelado del color se detuvo mediante la adición de H₂SO₄ 2 M. La absorbancia se midió a 490 nm y se representó una curva patrón usando datos para las diluciones convencionales conocidas. La curva patrón se usó para estimar la concentración de anticuerpo en los sobrenadantes de cultivo tisular. Se purificaron preparaciones de anticuerpo a
- 10 mayor escala usando proteína A y las concentraciones se midieron usando un Nanodrop (Thermo Scientific).

Tabla 1. Diseño de variantes humanizadas pesadas y ligeras variables de CA8

VH Humanizada	Molde	Retromutaciones (Nº de Kabat)
J0	Injerto directo de CDR de VH de CA8 en minigen de IGHV1_69 + JH1	Ninguna
J1	J0	G27Y, S30T
J2	J1	A93T
J3	J2	A24G, K73T
J4	J3	M48I, V67A, I69L
J5	J3	N99D
J6	J0	N99D
J7	J1	N99D
J8	J2	N99D
J9	J4	N99D
M0	Injerto directo de CDR de VL de CA8 en minigen de IGKV1_39 + JK2	Ninguna
M1	M0	F71Y
M2	M1	M4L, K45E, L47V

2.5 Producción de anticuerpos desfucosilados

Para generar anticuerpos desfucosilados las cadenas pesada y ligera se cotransfectaron respectivamente en células CHO DG44 MS705 BioWa y se expresaron a escala para producir anticuerpo. Brevemente, se linealizaron 30 μg de ADN durante una noche con Not1, el ADN se precipitó con etanol y se volvió a disolver en tampón TE. A partir del cultivo, se obtuvieron $2,4 \times 10^7$ células BioWa DG44 y se lavaron en 14 ml de PBS-sacarosa caliente. Las células se centrifugaron y el sedimento se resuspendió en 1,6 ml de PBS-sacarosa. La mitad (0,8 ml) de las células anteriormente mencionadas, suspendidas en PBS-sacarosa, se añadieron a una cubeta BioRad con los 30 μg del ADN linealizado (en 50 μl de tampón TE). Se programó un GenePulser BioRad a 380V con una capacitación de 25 μF y la cubeta se introdujo para electroporación. Los 850 μl resultantes de células electroporadas y ADN se añadieron a (80 ml de) medio SFM512 caliente (que incluía rojo fenol, 2 X HT (nucleósidos), glutamax y suplemento Gibco 4). Finalmente, los 80 ml resultantes de suspensión celular se transfirieron (150 μl /pocillo) a cada pocillo de una de 4 placas de 96 pocillos. Después de 48 horas, el medio se cambió a nucleósido libre retirando aproximadamente 130 μl de medio acondicionado y reemplazándolo con 150 μl de medio SFM512 de selección nuevo (que incluía rojo fenol y glutamax). Cada 3-4 días, se retiraron 130-150 μl de medio acondicionado y se reemplazó con medio de selección nuevo. Los pocillos se controlaron con respecto a cambio de color y se ensayaron con respecto a concentración de IgG como se ha analizado anteriormente.

2.6 Anticuerpos adicionales. Clonación de regiones variables de hibridoma

Se extrajo ARN total de células de hibridoma S307118G03, S332121F02, S332126E04, S322110D07, S336105A07, S335115G01 y S335122F05. Se generó después secuencia de ADNc de dominio variable pesado y ligero por transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa

(RT-PCR). El cebador directo para RT-PCR fue una mezcla de cebadores degenerados específicos para secuencias líder de gen de inmunoglobulina murina y el cebador inverso fue específico para las regiones constantes de anticuerpo, en este caso isotipo IgG2a. Se diseñaron cebadores basándose en una estrategia descrita por Jones y Bendig (Bio/Technology 9: 88, 1991). Se llevó a cabo RT-PCR para ambas secuencias de región V para permitir verificación posterior de las secuencias de región V correctas. Se obtuvieron datos de secuencia de ADN para los productos de región V generados por la RT-PCR.

10 2.7 Anticuerpos adicionales. Clonación de las quimeras

Las construcciones de expresión de ADN que codificaban los anticuerpos quiméricos se prepararon *de novo* por clonación de PCR infusión advantage (Clontech) de los productos de PCR del gen V en vectores de expresión de mamíferos. Este procedimiento de clonación permitió la fusión de las regiones variables murinas con regiones constantes de cadena L kappa y cadena H de IgG1 humana.

2.8 S307118G03. Clonación de las variantes humanizadas

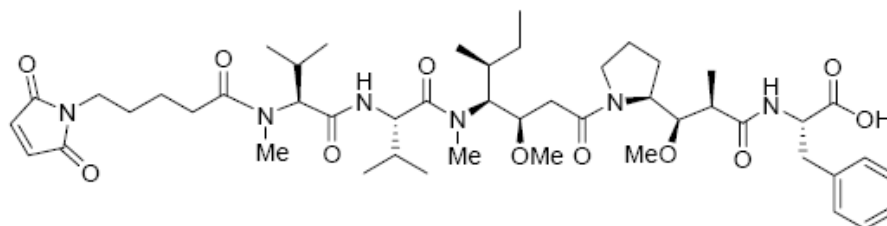
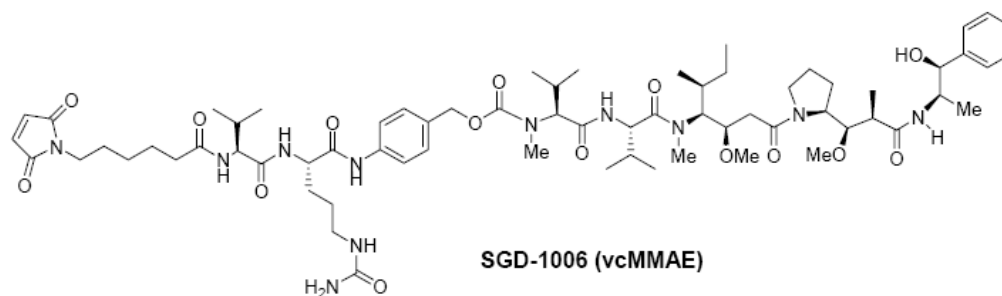
La clonación se llevó a cabo como en el párrafo 2.3.

2.9 S307118G03. Expresión de los anticuerpos recombinantes

20 Se cotransfectaron de forma transitoria plásmidos de expresión que codificaban las cadenas pesadas y ligeras relevantes (enumeradas en la Tabla 8 posterior) en células HEK 293 6E y se expresaron a pequeña escala para producir anticuerpo. Los anticuerpos se purificaron por Proteína A de los sobrenadantes y se cuantificaron usando el espectrofotómetro Nanodrop.

25 **Ejemplo 3 Conjugación de anticuerpos con vcMMAE y mcMMAF para formar conjugados de fármaco con anticuerpo (ADC)**

Tabla B Estructuras químicas de engarces farmacológicos



Se añadió suspensión de resina de Gammabind más Proteína G (GE Healthcare) (75 μ l) a cada pocillo de una placa de filtrado de pocillo profundo (capacidad de 2 ml). Los anticuerpos para conjugar se agruparon por especie e isotipo y se transfirieron hasta 0,5 mg de cada anticuerpo a cada pocillo de la placa. Cada anticuerpo se transfirió a dos pocillos separados para facilitar la preparación de dos conjugados, con los engarces farmacológicos SGD-1006 y SGD-1269. La placa de filtrado se agitó después a 1200 RPM durante 2 horas a 5 °C para unir los anticuerpos de la resina. La placa de filtrado se centrifugó después a 500 x g durante 3 minutos para asegurar la sedimentación de todos los fluidos y resina al fondo de cada pocillo.

Los anticuerpos unidos se redujeron después añadiendo 500 μ l de TCEP 10 mM en KPO4 100 mM, NaCl 150 mM, pH 7, EDTA 1mM y agitando durante 30 minutos a 22 °C. Después de la reducción, la placa se centrifugó de nuevo para retirar la solución de TCEP y posteriormente se lavó con PBS +

EDTA 1mM, 1 ml por pocillo. La solución de lavado se retiró por centrifugación y el procedimiento se repitió 3 veces para un total de 4 lavados. Los anticuerpos unidos o reducidos se conjugaron después usando una mezcla de NEM y engarce farmacológico preparado de acuerdo con las fracciones molares indicadas en la Tabla 2.

Tabla 2.

Anticuerpo (especie / isotipo)	Disulfuros Reducibles	Fracción molar de SGD-1006	Fracción molar de SGD-1269
IgG1 Humano*	4	0,675	0,688
IgG1 Murino	5	0,500	0,586
IgG2a Murino	5	0,500	0,586
IgG2b Murino	6	0,463	0,481

* también para quiméricos de IgG1 murino / humano

Se prepararon de este modo mezclas separadas de NEM y engarce farmacológico para cada especie / isotipo de anticuerpo usando soluciones madre de DMSO 10 mM de SGD-1006, SGD-1269 (Véase Tabla B) y NEM. Cuando se mezcla a la relación apropiada la concentración de maleimida total fue por lo tanto aún 10 mM, y este valor se usó para calcular el volumen de solución de maleimida para añadir a cada pocillo. Por ejemplo para una IgG1 murina con 5 disulfuros reducibles (10 tioles disponibles cuando se reduce) 0,5 mg de anticuerpo a 150 kDa es 3,33 nmoles correspondientes a 33,3 nmoles de tiol. Un exceso de 3 veces es por lo tanto 100 nmoles de maleimida total o 10 µl de la mezcla de NEM /engarce farmacológico 10 mM. Para el conjugado SGD-1269 esta mezcla se prepararía después con 5,86 µl de SGD-1269 y 4,14 µl de NEM. La mezcla de maleimida se diluiría después en 500 µl de PBS antes de adición al anticuerpo reducido inmovilizado. En la práctica, puesto que

se conjugaron múltiples anticuerpos de cada isotipo de forma simultánea se preparó una solución mixta sencilla de SGD-1269 / NEM para cada isotipo multiplicando el número de pocillos que contenían el isotipo por 10 μ l por pocillo, diluyendo después en un volumen de PBS igual a 500 μ l multiplicado
5 por el número de pocillos. De forma similar se preparó un total de ocho mezclas de engarce farmacológico / NEM, cuatro con SGD-1006 y cuatro con SGD-1269, y se diluyeron en PBS. Estas mezclas se añadieron después a los anticuerpos reducidos (500 μ l por pocillo) y la placa se agitó durante 30 minutos a 22 °C. La placa se centrifugó después como anteriormente para retirar la
10 solución de reacción en exceso y posteriormente se lavó 4 veces con PBS como anteriormente.

Los ADC unidos se eluyeron después añadiendo 200 μ l de glicina 50 mM pH 2,5 a cada pocillo y agitando la placa durante 3 minutos a 1200 RPM. En agitación se añadieron 20 μ l de tampón de neutralización (fosfato potásico 1
15 M, pH 7,4, NaCl 500 mM, Tween-20 0,2 %) a cada pocillo de una placa de recogida de 1 ml. Los ADC se eluyeron después a la placa de recogida centrifugando a 1500 x g durante 6 minutos. La placa de recogida se agitó después brevemente para asegurar la mezcla completa del tampón de neutralización.

20 La concentración de cada ADC se determinó después con un lector de placa de absorbancia transfiriendo las soluciones a una placa de ensayo de UV (Costar modelo 3635, Corning) y midiendo la densidad óptica a 280 nm. Se usó un coeficiente de extinción de IgG medio de 1,45 ml mg⁻¹ cm⁻¹ para proporcionar una estimación adecuada de la concentración de ADC por todo el
25 panel. Para confirmar la conjugación exitosa, se usó un procedimiento de HPLC de proteína de fase inversa (descrito posteriormente) para estimar la carga farmacológica de los controles de isotipo. Para la placa que contenía las variantes de humanización de CA8 se usó este procedimiento para estimar la

carga de todos los ADC directamente.

El procedimiento de cromatografía de proteína de fase inversa para determinar carga farmacológica emplea la fase estacionaria polimérica PLRP-S (Agilent Technologies). Puesto que los anticuerpos se redujeron
5 completamente durante el procedimiento de conjugación todas las subunidades de anticuerpo eluyen de la columna como cadenas polipeptídicas sencillas permitiendo que se evalúen de forma separada las subpoblaciones de especies de cadena ligera y pesada con diversos niveles de carga farmacológica. Por lo tanto, el análisis de estos datos permite el cálculo de la carga farmacológica de
10 cadena ligera media y la carga farmacológica de cadena pesada media como factores independientes que pueden después combinarse para determinar la carga farmacológica de anticuerpo media con el conocimiento básico de que cada anticuerpo está comprendido por dos cadenas pesadas y dos ligeras. Las condiciones cromatográficas fueron como sigue: Una columna PRLP-S, 1000
15 Å, 50 x 2,1 mm, tamaño de partícula 8 µm (Agilent Technologies) con agua + TFA 0,05 % como fase móvil A y acetonitrilo + TFA 0,01 % como fase móvil B; elución con un gradiente lineal de B 27 % a B 42 % en 12,5 minutos.

Los anticuerpos anti-BCMA se conjugaron con SGD-1006 y SGD-1269 en tres lotes separados durante un periodo de siete meses. En el primer lote se
20 conjugó un total de 29 anticuerpos (dando como resultado 58 ADC). La carga farmacológica de cada control de isotipo determinada por cromatografía de PLRP y los datos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3.

Isotipo	Carga de SGD-1006	Carga de SGD-1269
clgG1 (control P)	4,23	4,35
clgG1 (control M)	4,42	4,41
mlgG1	4,26	4,04
mlgG2a	4,51	4,57
mlgG2b	4,39	4,18

Para el segundo lote se conjugaron 25 anticuerpos adicionales (dando como resultado 50 ADC). La carga farmacológica de cada control de isotipo se determinó de nuevo por cromatografía de PLRP y los datos se resumen en la

5 Tabla 4.

Tabla 4.

Isotipo	Carga de SGD-1006	Carga de SGD-1269
clgG1	3,96	3,78
mlgG1	3,95	3,32
mlgG2a	4,53	3,60
mlgG2b	4,32	3,49

En el tercer lote se conjugaron 30 anticuerpos (dando como resultado 60 ADC), incluyendo 13 variantes humanizadas de CA8. En este lote final, la carga farmacológica de todos los ADC se determinó y se resumen en los siguientes

10 mapas de dos placas (Tabla 5 y 6).

Tabla 5.

Carga
farmacológica

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	3,7	4,0	3,6	3,8	3,8	3,5	3,9	2,8	3,8	3,8
B	3,7	3,6	3,5	3,7	4,0	3,4	3,7	3,3	3,8	3,9
C	3,6	3,8	3,5	3,7	3,6	3,3	3,8	4,7	3,8	3,7
D	3,4	3,6	3,6	3,9	3,9	3,4	3,2	4,8	3,8	3,9
E	3,9		3,8	3,9	3,4	3,6		3,3	3,7	3,4
F	3,7			4,0	3,6	3,5			3,8	3,7
G	3,6			3,6		3,4			3,7	
H				3,6					3,6	
ADC SGD-1006 (vc-MMAE)						ADC SGD-1269 (vc-MMAF)				

3,7	3,8	3,6	3,8	3,4	3,7	3,8	3,7
4,1 %	5,1 %	3,4 %	4,8 %	2,8 %	8,5 %	24,1 %	3,4 %

Tabla 6.

	mlgG1 1	mlgG2a 2	mlgG2b 3	humanizado 4 5		mlgG1 6	mlgG2a 7	mlgG2b 8	humanizado 9 10	
A	control	control	control	CA8 J6M0	CA8 J8M2	control	control	control	CA8 J6M0	CA8 J8M2
B	S336106D07	S336105A07	S336107G08	CA8 J6M1	CA8 J9M0	S336106D07	S336105A07	S336107G08	CA8 J6M1	CA8 J9M0
C	S335115G03	S335122F05	S336104A09	CA8 J6M2	CA8 J9M1	S335115G03	S335122F05	S336104A09	CA8 J6M2	CA8 J9M1
D	S335115G01	S335128A12	S335107H11	CA8 J7M0	CA8 J9M2	S335115G01	S335128A12	S335107H11	CA8 J7M0	CA8 J9M2
E	S335106E08		S335119E11	CA8 J7M1	CA8 Fc ENH	S335106E08		S335119E11	CA8 J7M1	CA8 Fc ENH
F	S335132E1			CA8 J7M2	GRITS28785	S335132E1			CA8 J7M2	GRITS28785
G	S341106G2			CA8 J8M0		S341106G2			CA8 J8M0	
H				CA8 J8M1					CA8 J8M1	
ADC SGD-1006 (vc-MMAE)						ADC SGD-1269 (vc-MMAF)				

Se indica la carga farmacológica media y el % de CV para cada serie de isotipo en la parte de abajo. Se observó una variabilidad atípicamente grande de la carga farmacológica para los ADC SGD-1269 preparados con anticuerpos mlgG2b; la razón para esto no está clara. Además, los anticuerpos CA8 potenciados con Fc produjeron niveles de carga farmacológica algo inferiores a los de las otras variantes humanas de CA8; para abordar esto, se conjugó CA8 con Fc potenciado adicional en una reacción de fase de solución para alcanzar mejor la carga farmacológica conseguida para los otros anticuerpos.

10 Ejemplo 4. Datos de unión

4.1 Ensayo de unión de FMAT para mostrar unión de CA8 quimérico con células que expresan BCMA humano o de cynomolgus.

Se recuperaron células HEK293 humanas transfectadas crioconservadas, con BCMA de cynomolgus y con transfección simulada de almacenamiento en LN2. Se prepararon pocillos de ensayo con anticuerpo CA8 quimérico humano, a una serie de diferentes concentraciones, mezclado con células HEK293 con BCMA humano, HEK293 con BCMA de cynomolgus y con transfección simulada respectivamente. Se añadió conjugado secundario de Azul FMAT anti-IgG humana para detección de CA8 quimérico humano. Las

placas de ensayo se dejaron durante un mínimo de 90 minutos antes de que el resultado se leyera en el lector de placas ABI8200 (FMAT).

Esto mostró que el anticuerpo CA8 en forma quimérica se une bien a proteínas BCMA tanto humanas como de cynomolgus expresadas en células HEK293.

Los resultados se muestran en la Figura 1.

4.2 Experimento de ELISA que muestra unión de CA8 quimérico con proteína BCMA recombinante

Se ensayaron anticuerpos CA8 quiméricos con respecto a unión con BCMA humano y BCMA de cynomolgus expresado como fusiones de Fc. Se revistieron placas de ELISA con Fc-BCMA humano y Fc-BCMA de cynomolgus y las placas se bloquearon usando BSA para reducir la unión no específica. Se añadieron anticuerpos quiméricos CA8 en un intervalo de concentración de 5 $\mu\text{g/ml}$ a 0,1 $\mu\text{g/ml}$ a las placas de ELISA revestidas con BCMA humano y de cynomolgus. Cualquier anticuerpo CA8 quimérico humano unido se detectó usando anticuerpo secundario conjugado con HRP anti-IgG humana según fuera apropiado. Se añadió sustrato de HRP (TMB) para desarrollar el ELISA. Este mostró que el anticuerpo CA8 se une a BCMA de cynomolgus y humano recombinante en un ensayo de ELISA.

Los resultados se muestran en la Figura 2.

4.3 Experimento de Biacore para mostrar la unión de anticuerpo CA8 con proteínas BCMA y TACI para determinar la reactividad cruzada con proteína TACI.

Se inyectó anticuerpo quimérico CA8 y se capturó en proteína A (se usó una microplaca sensora derivatizada con proteína A). Se bloqueó la unión de proteína A residual con una inyección de una alta concentración de solución de IgG humana. Se ensayaron después soluciones de BCMA-Fc, TACI-Fc o BAFF-R-Fc con respecto a unión con el anticuerpo. Las tres proteínas se

inyectaron en secuencia y se midieron los acontecimientos de unión. La superficie se regeneró entre las inyecciones de cada proteína.

Se analizaron sensogramas en el programa Biaevaluation. Se realizó resta de la referencia doble para retirar el ruido del instrumento y cualquier
5 unión no específica de las curvas del sensograma.

Esto mostró que CA8 era específico con respecto a unión para unión con BCMA y no con TACI y BAFFR.

La unión del anticuerpo CA8 con BCMA-Fc, TACI-Fc y BAFF-R-Fc se representó como se muestra en la Figura 3.

10 4.4 Unión de células y datos de neutralización

4.4.1 Unión de anticuerpos murinos anti BCMA con células de mieloma múltiple y células que expresan BCMA.

Se tiñeron células de la línea celular de mieloma múltiple H929 y transfectantes que expresaban ARH77-hBCMA 10B5 BCMA con S332211D07,
15 S3332121F02 o S332126E04 murino o con el control de isotipo murino a 5 $\mu\text{g/ml}$. Se tiñó la línea celular de mieloma múltiple H929 con S307118G03 murino. Las células se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente (TA) y después se lavaron con tampón FACS (PBS + BSA 0,5 % + azida sódica 0,1 %) para retirar anticuerpo no unido. Las células se incubaron con un
20 anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con PE secundario durante 15 minutos a TA y después se lavaron con tampón FACS para retirar anticuerpo no unido. Las células se analizaron por FACS para detectar anticuerpo unido a las células.

Los resultados (Figura 4) mostraron que los 4 anticuerpos murinos se
25 unieron a la línea celular de mieloma múltiple H929 y los tres anticuerpos ensayados en células transfectadas con BCMA ARH77 se unieron a estos.

4.4.2 Curva de unión de CA8 quimérico con células de mieloma múltiple como se determinó por FACS

Se usó un panel de líneas celulares de mieloma múltiple para determinar la unión de CA8 quimérico. Las líneas celulares H929, OPM-2, JJN-3 y U266 se tiñeron con CA8 quimérico o anticuerpo irrelevante (Synagis) a diversas concentraciones durante 20 minutos a TA. Las células se lavaron después con
 5 tampón FACS (PBS + BSA 0,5 % + azida sódica al 0,1 %) para retirar anticuerpo no unido. Las células se incubaron con un anticuerpo anti-IgG humano marcado con PE secundario durante 15 minutos a TA y después se lavaron con tampón FACS para retirar el anticuerpo no unido. Las células se analizaron por FACS y se midieron los valores de intensidad de fluorescencia
 10 media (IFM) para determinar la unión.

Los resultados mostraron que CA8 quimérico se unió a líneas celulares de mieloma múltiple H929, OPM-2, JJN-3 y U266 de una manera dependiente de dosis (Figura 5).

4.4.3 Unión de CA8 humanizado con células transfectadas con BCMA según se
 15 determinó por FACS

Se tiñeron células transfectantes que expresaban BCMA ARH77-hBCMA 10B5 o células H929 con CA8 quimérico o variantes humanizadas de CA8 designadas J6M0, J6M1, J6M2, J9M0, J9M1, J9M2 a diversas concentraciones durante 20 minutos a TA. Las células se lavaron después con tampón FACS
 20 (PBS + BSA 0,5 % + azida sódica 0,1 %) para retirar el anticuerpo no unido. Las células se incubaron con un anticuerpo anti-IgG humano marcado con PE secundario durante 15 minutos a TA y después se lavaron con tampón de FACS para retirar anticuerpo no unido. Las células se analizaron por FACS y se midieron los valores de intensidad de fluorescencia media (IFM) para
 25 determinar la unión.

Los resultados mostraron que CA8 quimérico y todos los anticuerpos ensayados aparte de J9M2 se unieron a células transfectantes que expresaban BCMA ARH77-hBCMA 10B5 y células H929 de una manera dependiente de

dosis (Figura 6).

4.5 Demostración de la capacidad de CA8 y la versión humanizada J6M0 para neutralizar la unión de BAFF o APRIL con BCMA recombinante.

El objetivo de este ensayo fue evaluar la capacidad del anticuerpo CA8,
 5 y su versión humanizada J6M0, tanto en forma de tipo silvestre como afucosilada (Potelligent), a diversas concentraciones para neutralizar la capacidad de unión de uno de los ligandos de BCMA, BAFF o APRIL.

Se revistieron durante una noche placas de fondo plano de 96 pocillos con solución de 1 μ g/ml de BCMA humana recombinante Fc 4-53 en PBS.
 10 Después de una etapa de lavado usando TWEEN20 0,05 %, las placas se bloquearon con solución de Albúmina de Suero Bovino 2 % en PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron como anteriormente y se añadieron 40 μ l de cada anticuerpo (IgG murino, CA8 murino y CA8 quimérico) comenzando a 10 μ g/ml, valorado a 1 en 2 por duplicado a los pocillos
 15 relevantes y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 40 μ l de BSA 2 % a los pocillos de control relevantes. Se añadieron 10 μ l de BAFF humano recombinante (2149-BF/CF, R&D Systems) o APRIL humano recombinante (5860-AP/CF, R&D Systems) a 30 ng/ml y 750 ng/ml, respectivamente, dando una concentración final de 6 ng/ml y 150 ng/ml
 20 respectivamente en cada pocillo. Se añadió un volumen equivalente de BSA 2 % a los pocillos de control relevantes. Se permitió que las placas se incubaran durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se lavaron como anteriormente. Se añadió ligando antihumano biotinilado (BAFF BAF124 o APRIL BAF884, R&D Systems) a los pocillos relevantes a 50 ng/ml y se incubó
 25 durante 1 hora. Después de una etapa de lavado, se añadieron 50 μ l de una dilución 1:4000 de Estreptavidina-HRP (Amersham RPN4401) a cada pocillo y se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El proceso de lavado se repitió de nuevo seguido de la adición de 100 μ l de solución de sustrato de

Tetrametilbencidina (T8665, Sigma) a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 20-25 minutos a temperatura ambiente, envueltas en papel de aluminio. La reacción se detuvo con la adición de 100 μ l de H₂SO₄ 1 M. Se determinó la densidad óptica a 450 nm usando lector Spectromax. Véase

5 Figura 7A y B.

En un ensayo basado en placas para neutralización de unión de BAFF o APRIL con BCMA, los valores de CE50 calculados para CA8 quimérico fueron 0,695 μ g/ml y 0,773 μ g/ml respectivamente. Los valores para el J6M0 humanizado fueron 0,776 ng/ml y 0,630 ng/ml. Los valores para la versión de

10 J6M0 potelligent fueron 0,748 y 0,616 ng/ml respectivamente.

4.6 Efecto de CA8 quimerizado y anticuerpo de BCMA J6M0 humanizado en fosforilación inducida por BAFF o APRIL de NF κ B en células H929.

En un conjunto de experimentos, se sembraron células H-929 a 75.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos en medio sin suero. El anticuerpo

15 CA8 quimérico se añadió 24 horas después para proporcionar concentraciones finales en los pocillos de hasta 200 μ g/ml. Diez minutos después, se añadió ligando BAFF o APRIL a las células para proporcionar concentraciones finales en los pocillos de 0,6 ó 0,3 μ g/ml respectivamente. Después de 30 minutos las células se lisaron y se midieron los niveles de Nf κ B fosforilado usando un

20 ensayo de pNF κ B MSD.

El anticuerpo de BCMA quimérico CA8 neutralizó la señalización de células Nf κ B inducida por BAFF y APRIL en células H-929. Fue particularmente potente en la neutralización de señalización de células Nf κ B inducida por BAFF en este tipo celular con una CI50 media de 10

25 nM, en comparación con 257 nM para señalización de células Nf κ B inducida por APRIL.

Datos promediados para 2 experimentos

Las CI50 fueron 10 nM para neutralización de Nf κ B inducida por

BAFF y 257 nM para neutralización de Nfκappaβ inducida por APRIL (media de 2 experimentos independientes) y se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

	CI50 inducida por BAFF		CI50 inducida por APRIL	
	μg/ml	nM	μg/ml	nM
Anticuerpo de BCMA CA8	1,5	10	38,5	256,7

Se llevó a cabo un conjunto de experimentos adicional para dirigirse a entender por qué hubo una discrepancia tal entre la potencia de neutralización de APRIL y BAFF en el sistema basado en células. Después del descubrimiento de la forma soluble de BCMA el diseño experimental se cambió para incluir una etapa en la que las células H929 se lavaban antes del ensayo para reducir la interferencia de la unión del anticuerpo con BCMA soluble. Las células H-929 se lavaron 3 veces para retirar cualquier sBCMA y se resuspendieron en medio sin suero. Se añadió anticuerpo J6M0 potelligent a una placa de 96 pocillos para proporcionar concentraciones finales en los pocillos de hasta 100 μg/ml junto con ligando BAFF o APRIL para proporcionar una concentración final de los pocillos de 0,6 ó 0,2 μg/ml. Las células H-929 se sembraron después a $7,5 \times 10^4$ células/pocillo en medio sin suero. 30 minutos después las células se lisaron y los niveles de NFκappaB fosforilado se midieron usando un ensayo de pNFκappaB MSD. Estos son datos de un experimento. Cada punto de datos es la medida/dt de dos repeticiones. Los datos de este experimentos se muestran en la Figura 7c. Las CI50 para inhibición de señalización por BAFF y APRIL se determinaron como 0,91 μg/ml y 2,43 μg/ml respectivamente.

4.7 Análisis de ProteOn de construcciones humanizadas y quiméricas de CA8 anti-BCMA

La exploración inicial de variantes quiméricas y humanizadas de CA8 se

llevó a cabo en el ProteOn XPR36 (Biorad). El procedimiento fue como sigue: se inmovilizó Proteína A en una microplaca de GLC (Biorad, Cat N°: 276-5011) por acoplamiento de amina primaria, se capturaron después variantes de CA8 en esta superficie y se pasó BCMA humano recombinante (materiales internos o comerciales US Biological, B0410 (solamente ciclo 2)) a 256, 64, 16, 4, 1 nM con una inyección de 0 nM (es decir, solamente tampón) usada para doble referencia de las curvas de unión, el tampón usado es el tampón HBS-EP. Se usó NaOH 50 mM para regenerar la superficie de captura. Los datos se ajustaron al modelo 1:1 usando el software de análisis inherente al ProteOn XPR36. El ciclo 1 corresponde a la primera exploración de variantes de CA8 humanizadas (serie J0 a J5) y el ciclo 2, a la segunda exploración de variantes de CA8 humanizadas (serie J5 a J9). Ambos ciclos se llevaron a cabo a 25 °C.

Los datos obtenidos del ciclo 1 se exponen en la Tabla 8 y los datos del ciclo 2 se exponen en la Tabla 9. Varias moléculas en el Ciclo 2 (Tabla 09) no dieron valores de afinidad medibles por ProteOn, esto se debió a que la velocidad de disociación estaba más allá de la sensibilidad de la máquina en este ensayo. Esto no indica sin embargo, que todas estas moléculas se unan estrechamente a BCMA humano recombinante. Del Ciclo 1 los datos indican que algunas construcciones no mostraron ninguna unión con BCMA de cynomolgus recombinante.

Tabla 8: Análisis cinéticos de Ciclo 1 de moléculas anti-BCMA frente a BCMA Humano Recombinante

Nombre de la muestra	BCMA interno humano			BCMA interno de Cynomolgus		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
CA8 humanizado J5M0	2,16E+05	1,88E-05	0,087	3,25E+05	8,14E-06	0,025
CA8 humanizado J5M2	2,67E+05	3,21E-05	0,12	4,30E+05	4,70E-05	0,109
CA8 humanizado J5M1	2,97E+05	4,32E-05	0,145	4,81E+05	5,41E-05	0,112
CA8 humanizado J4M1	2,54E+05	7,04E-05	0,278	3,50E+05	7,10E-05	0,203
CA8 humanizado J4M2	2,51E+05	7,06E-05	0,281	3,44E+05	6,15E-05	0,179
CA8 humanizado J0M2	2,25E+05	6,97E-05	0,31	3,26E+05	1,84E-04	0,563

Nombre de la muestra	BCMA interno humano			BCMA interno de Cynomolgus		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
CA8 humanizado J3M2	2,66E+05	9,64E-05	0,362	3,69E+05	5,87E-05	0,159
CA8 humanizado J0M1	2,31E+05	8,60E-05	0,373	3,32E+05	1,67E-04	0,503
CA8 humanizado J0M0	2,45E+05	1,06E-04	0,435	3,58E+05	2,32E-04	0,648
CA8 humanizado J3M1	2,85E+05	1,25E-04	0,438	4,04E+05	7,93E-05	0,196
CA8 humanizado J2M2	2,05E+05	9,87E-05	0,482	2,98E+05	3,17E-05	0,106
CA8 Quimera	2,41E+05	1,25E-04	0,519	3,82E+05	1,74E-04	0,457
CA8 humanizado J2M1	2,04E+05	1,72E-04	0,842	2,96E+05	6,46E-05	0,218
CA8 humanizado J4M0	2,42E+05	2,20E-04	0,906	3,34E+05	2,89E-04	0,866
CA8 humanizado J1M2	2,15E+05	2,46E-04	1,14	3,19E+05	9,67E-05	0,303
CA8 humanizado J3M0	2,08E+05	2,85E-04	1,37	2,93E+05	1,54E-04	0,526
CA8 humanizado J1M1	2,27E+05	3,43E-04	1,51	3,33E+05	1,47E-04	0,442
CA8 humanizado J2M0	1,95E+05	3,77E-04	1,94	2,81E+05	1,51E-04	0,538
CA8 humanizado J1M0	1,78E+05	5,02E-04	2,82	2,47E+05	2,10E-04	0,849
S307118G03 Quimera	4,75E+05	1,95E-03	4,11	No	Analizable	Unión
S307118G03 humanizado H3L1	4,69E+05	2,28E-03	4,86	No	Analizable	Unión
S307118G03 humanizado H3L0	2,86E+05	1,52E-03	5,31	No	Analizable	Unión
S307118G03 humanizado H2L0	3,78E+05	2,41E-03	6,36	No	Analizable	Unión
S307118G03 humanizado H2L1	3,38E+05	2,15E-03	6,37	No	Analizable	Unión
S307118G03 humanizado H4L1	No	Analizable	Unión	No	Analizable	Unión

Tabla 9. Ciclo 2. Análisis cinéticos de moléculas anti-BCMA frente a BCMA Humano Recombinante

Para los anticuerpos J8M0, J9M0, J8M1, J9M2, J7M2, J5M0, J7M1, J7M0, J8M2, J9M1, J5M2, J5M1 la velocidad de disociación estuvo más allá de la sensibilidad del ensayo, por lo tanto no se muestran datos.

Nombre de la muestra	BCMA interno humano			BCMA humano comercial			BCMA interno de Cyno		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
CA8 Quimera	2,51E+05	1,03E-04	0,412	7,05E+05	9,79E-05	0,139	5,89E+04	1,21E-04	2,060
CA8 humanizado J6M1	2,17E+05	2,70E-05	0,124	5,92E+05	3,75E-05	0,063	4,88E+04	2,58E-04	5,300
CA8 humanizado J6M0	2,40E+05	7,40E-05	0,308	6,23E+05	5,37E-05	0,086	5,64E+04	3,18E-04	5,630
CA8 humanizado J6M2	2,01E+05	4,06E-05	0,202	5,63E+05	3,97E-05	0,071	4,41E+04	3,02E-04	6,860
S307118G03 H5L0	Sin unión analizable			señal V débil			No	Analizable	Unión
S307118G03 H5L1	Sin unión analizable			señal V débil			No	Analizable	Unión
S307118G03 Quimera	4,79E+05	1,65E-03	3,44	1,55E+06	1,48E-03	0,956	No	Analizable	Unión

4.8. Análisis de BIAcore de construcciones humanizadas y quiméricas de CA8 anti-BCMA (serie J7 a J9)

Se inmovilizó proteína A en una microplaca CM5 (GE Healthcare, Cat N°: BR-1005-30) por acoplamiento de amina primaria y esta superficie se usó después para capturar las moléculas de anticuerpo. Se usó BCMA humano recombinante (US Biological, B0410) como analito a 256 nM, 64 nM, 16 nM, 4 nM y 1 nM. La regeneración de la superficie de captura se llevó a cabo usando NaOH 50 mM. Se tomaron dobles referencias de todas las curvas de unión con una inyección de tampón (es decir, 0 nM) y los datos se ajustaron a los del uso del modelo 1:1 inherente al software de evaluación T100. El ciclo se llevó a cabo a 37 °C, usando HBS-EP como el tampón de ejecución.

Los resultados mostraron que las moléculas ensayadas con la excepción de J9M2 se unen a BCMA humano recombinante, con afinidad similar a la molécula quimérica. Los datos generados de este experimento se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Análisis cinético de moléculas humanizadas anti-BCMA frente a BCMA humano recombinante

Nombre de la muestra	BCMA comercial humano			BCMA interno de Cynomolgus		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
CA8 humanizado J9M1	1,96E+07	3,50E-04	0,018	6,77E+05	2,99E-04	0,442
CA8 humanizado J9M0	4,95E+06	1,74E-04	0,035	7,03E+05	3,24E-04	0,46
CA8 Quimera	3,27E+07	1,18E-03	0,036	1,15E+06	3,49E-04	0,305
CA8 humanizado J8M1	2,66E+06	1,34E-04	0,05	2,82E+05	3,62E-04	1,284
CA8 humanizado J8M0	2,44E+06	1,26E-04	0,052	3,89E+05	4,18E-04	1,076
CA8 humanizado J7M1	2,35E+06	1,31E-04	0,056	3,70E+05	3,91E-04	1,057
CA8 humanizado J8M2	2,63E+06	1,50E-04	0,057	3,83E+05	5,06E-04	1,324
CA8 humanizado J7M2	2,37E+06	1,35E-04	0,057	3,46E+05	4,47E-04	1,293
CA8 humanizado	2,36E+06	1,51E-04	0,064	3,21E+05	3,67E-04	1,143

Nombre de la muestra	BCMA comercial humano			BCMA interno de Cynomolgus		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
J7M0						
CA8 humanizado J9M2	No	Analizable	Unión	4,88E+05	2,52E-04	0,515

4.9 Análisis de BIAcore de construcciones quiméricas y humanizadas de CA8 anti-BCMA J6M0 y J9M0

Se inmovilizó proteína A en una microplaca CM5 (GE Healthcare, Cat N°: BR-1005-30) por acoplamiento de amina primaria y esta superficie se usó después para capturar las moléculas de anticuerpo. Se usó BCMA humano recombinante (US Biological, B0410) como analito a 256 nM, 64 nM, 16 nM, 4 nM y 1 nM. Se llevó a cabo regeneración de la superficie de captura usando NaOH 50 mM. Se tomaron doble referencias de todas las curvas de unión con una inyección de tampón (es decir, 0 nM). Los datos se ajustaron a los del uso de modelo 1:1 inherente a software de evaluación T100. El ciclo se llevó a cabo a 25 °C y 37 °C para el experimento 1 y solamente 37 °C para el experimento 2 usando HBS-EP como el tampón de ejecución.

Ambos ciclos identificaron J9M0 como la mejor molécula con respecto a la afinidad global por BCMA humano. Los datos generados de este experimento se presentan en la tabla 11.

Tabla 11 Análisis cinéticos de moléculas humanizadas anti-BCMA frente a BCMA humano

Muestra	BCMA comercial humano								
	25 °C			37 °C					
	Experimento 1			Experimento 1			Experimento 2		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
J9M0	1,59E+06	3,38E-05	0,021	3,75E+06	1,58E-04	0,042	3,62E+06	1,89E-04	0,052
J6M0	1,01E+06	1,22E-04	0,121	2,12E+06	1,48E-03	0,698	3,78E+06	1,88E-03	0,498
Quimera CA8	1,88E+06	2,63E-04	0,140	1,72E+07	8,72E-04	0,051	1,88E+07	1,04E-03	0,055

4.10 Análisis de ProteOn de nuevas construcciones quiméricas anti-BCMA

La exploración inicial de las nuevas variantes quiméricas del segundo lote de hibridomas se llevó a cabo en el ProteOn XPR36 (Biorad). El procedimiento fue como sigue; la Proteína A se inmovilizó en una microplaca GLM (Biorad, Cat N°: 176-5012) por acoplamiento de amina primaria, se capturaron después variantes anti-BCMA en esta superficie y se pasó BCMA humano recombinante (material interno) a 256, 64, 16, 4, 1 nM con una inyección 0 nM (es decir, tampón solamente) usada para realizar doble referencia de las curvas de unión, el tampón usado es el tampón HBS-EP. Se llevó a cabo regeneración de la superficie de captura usando NaOH 50 nM. Los datos se ajustaron al modelo 1:1 usando el software de análisis inherente al ProteOn XPR36. El ciclo se llevó a cabo a 25 °C.

Se presentan datos generados de este experimento en la tabla 12.

Tabla 12: Análisis cinéticos de moléculas humanizadas anti-BCMA frente a BCMA humano.

	BCMA humano interno		
Nombre de la muestra	ka	kd	KD (nM)
S332110D07	3,11E+05	3,77E-03	12,100
S332121F02	3,73E+05	6,45E-03	17,300

Ejemplo 5 Ensayos de muerte celular

5.1 Potencias de ADCC de CA8 quimérico y versión de CA8 quimérico 5 desfucosilado en células ARH77 que expresan BCMA

Se incubaron linfocitos citolíticos naturales (NK) humanos con células diana transfectadas con BCMA ARH77A marcadas con europio (10B5) en presencia de diversas concentraciones de anticuerpo a una relación E:T de 5:1 durante 2 horas. Se midió la liberación de europio de las células diana y se
10 calculó la lisis específica.

Resultado: CA8 quimérico y CA8 quimérico desfucosilado destruyeron células diana que expresaban BCMA mediante ADCC. El anticuerpo quimérico desfucosilado mostró actividad ADCC más potente, como se midió por un mayor porcentaje de lisis conseguido con todas las células diana ensayadas y
15 una CE_{50} diez veces más baja en la línea celular diana que expresaba BCMA alto 10B5, en comparación con el anticuerpo quimérico precursor. Véase Figura 8A y 8B.

5.2. Actividad ADCC de anticuerpos humanizados CA8 usando células diana que expresan BCMA ARH77 y PBMC como efectores

20 Se incubaron PBMC humanas con células diana transfectadas con BCMA ARH77 marcadas con europio (10B5) en presencia de diversas concentraciones de versiones humanizadas de anticuerpo CA8 (5 $\mu\text{g/ml}$ a 0,005 $\mu\text{g/ml}$) a una relación E:T de 5:1 durante 2 horas. Se midió la liberación de europio de las células diana y se calculó la lisis específica.

Resultado:

Todas las series J5, J6, J7 J8 y J9 de variantes humanizadas de CA8 mostraron actividad ADCC contra la línea celular que expresaba BCMA con alto ARH77 10B5 de una manera dependiente de dosis. La ADCC estuvo a un nivel similar al hallado en los experimentos usando molécula de CA8 quimérica. Véase Figura 9.

5.3. Potencias de ADCC de S322110F02, S322110D07 y S307118G03 quiméricos y S307118G03 humanizado H3L0 frente a células ARH77 10B5 que expresan BCMA con linfocitos NK purificados como células efectoras

Se incubaron células diana citolíticas naturales (NK) humanas con células diana transfectadas con BCMA ARH77 marcadas con europio (10B5) en presencia de diversas concentraciones de anticuerpo a una relación de E:T de 5:1 durante 2 horas. Se midió la liberación de europio de las células diana y se calculó la lisis específica.

Resultado: los 4 anticuerpos ensayados mostraron actividad ADCC frente a células ARH77 10B5. Véase Figura 10.

5.4. Actividad de Conjugado Anticuerpo-Fármaco (ADC) de ADC de CA8 Quimérico

Medición de actividad ADC del anticuerpo CA8 quimérico, conjugados de fármaco con anticuerpo CA8 quimérico-mcMMAF y conjugados de fármaco con anticuerpo CA8 quimérico-vcMMAE frente a líneas celulares de mieloma múltiple humano.

Se trataron líneas celulares de mieloma múltiple con conjugados de fármaco-anticuerpo CA8 quimérico para determinar las concentraciones de ADC requeridas para inhibición de crecimiento y muerte.

Los conjugados de fármaco con anticuerpos ensayados se añadieron a pocillos que contenían células de mieloma múltiple a concentraciones que variaban de 1 µg/ml a 5 ng/ml. Las placas se incubaron a 37 °C durante 96

horas momento en el cual se cuantificaron las células viables usando Cell titre Glo. El anticuerpo CA8 quimérico no conjugado no mostró actividad inhibidora del crecimiento significativa a las concentraciones de anticuerpo que se ensayaron. El conjugado de anticuerpo-fármaco CA8 quimérico-mcMMAF

5 mostró mayor actividad inhibidora del crecimiento que el conjugado de anticuerpo-fármaco CA8 quimérico-vcMMAE en las 4 de las líneas celulares de mieloma múltiple que se ensayaron. Véase Figura 11 y Tabla 13.

Tabla 13 Valores de CI_{50} representados en ng/ml para los conjugados de anticuerpo-fármaco CA8 quimérico-vcMMAE y CA8 quimérico-mcMMAF en 4

10 líneas celulares de mieloma múltiple.

Líneas celulares de Mieloma múltiple	CI_{50} (ng/ml)	
	Quimera de CA8-vcMMAE	Quimera de CA8-mcMMAF
NCI-H929	29,5	8,8
U266-B1	18,9	9,7
OPM2	92,7	58,1

5.5. Medición de la actividad de detención del ciclo celular de anticuerpo CA8 quimérico, conjugados de fármaco con anticuerpo CA8 quimérico-mcMMAF y conjugados de fármaco con anticuerpo CA8 quimérico-vcMMAE frente a línea

15 celular de mieloma múltiple humano H929.

Para determinar el mecanismo por el que los Conjugados de Fármaco con Anticuerpo CA8 quimérico (ADC) provocan inhibición de crecimiento en células de mieloma múltiple, el ciclo celular de células NCI-H929 se controló midiendo el contenido de ADN celular a través de tinción de yoduro de propidio

20 de células fijadas en múltiples puntos temporales después de tratamiento con anticuerpo CA8 quimérico y ADC de CA8 quimérico.

A la concentración de ADC de CA8 quimérico ensayada (50 ng/ml), el ADC CA8 quimérico-mcMMAF provocó detención del ciclo celular en G2/M

significativa (contenido de ADN 4N) que alcanzó un pico a las 48 horas. En los puntos temporales posteriores de 48, 72 y 96 horas, el tratamiento con el ADC de CA8 quimérico-mcMMAF dio como resultado acumulación de una población celular con contenido de ADN por debajo de 2N, lo que es representativo de muerte celular. A la concentración ensayada de 50 ng/ml el ADC de CA8 quimérico-vcMMAE no tuvo efecto significativo en la detención del ciclo celular en G2/M o acumulación sub-G1. Véase Figura 12.

5.6. Tinción con Fosfo-Histona-H3 (Thr11) como un marcador para conjugado de fármaco con anticuerpo CA8 quimérico-mcMMAF y conjugado de fármaco con anticuerpo CA8 quimérico-vcMMAE indujo detención mitótica.

Para determinar si la acumulación de células con contenido de ADN 4N es un resultado específico de la detención mitótica inducida por ADC con CA8 quimérico se tiñeron células NCI-H929 con un anticuerpo anti-fosfo-Histona H3 después del tratamiento con concentraciones crecientes de CA8 quimérico no conjugado, CA8 quimérico-vcMMAE o CA8 quimérico-mcMMAF durante 48 horas.

El tratamiento con ADC de CA8 quimérico dio como resultado una acumulación dependiente de dosis de células NCI-H929 que se tiñeron positivas para peróxido-Histona H3 (Thr11), un marcador específico de células mitóticas. El ADC de CA8 quimérico-mcMMAF provocó la acumulación de células positivas para peróxido-Histona H3 a concentraciones más bajas que el ADC de CA8 quimérico-vcMMAE. Véase Figura 13.

5.7 Medición de apoptosis en células NCI-H929 en respuesta a ADC de CA8 quimérico por tinción con respecto a Anexina-V.

Para determinar si la acumulación de células con contenido de ADN sub-2N es un resultado específico de apoptosis inducida por los ADC de CA8 quimérico, se tiñeron células NCI-H929 con un anticuerpo anti-Anexina V después del tratamiento con concentraciones crecientes de CA8 quimérico no

conjugado, CA8 quimérico-vcMMAE o CA8 quimérico-mcMMAF durante 48 horas. El tratamiento con ADC de CA8 quimérico dio como resultado una acumulación dependiente de dosis de células NCI-H929 que se tiñeron positivas con respecto a Anexina-V, un marcador específico de apoptosis. El

5 ADC de CA8 quimérico-mcMMAF provocó la acumulación de células positivas para Anexina-V a concentraciones más bajas que el ADC de CA8 quimérico-vcMMAE. Véase Figura 14.

5.8 Actividad de Conjugado de Anticuerpo-Fármaco (ADC) de variantes humanizadas de conjugados de anticuerpo anti-BCMA CA8-fármaco

10 Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (4.000 células por pocillo en 100 μ l de RPMI + FBS 10 %).

Se añadió anticuerpo desnudo o ADC 6 horas después de la siembra de las células y las placas se incubaron durante 144 horas. Se midió la inhibición del crecimiento en presencia de los anticuerpos o ADC a las 144 horas usando

15 Cell Titre glo. Los puntos de datos representan la media de mediciones de CellTiterGlo por triplicado. Las barras de error representan el error típico.

Se trataron líneas celulares de mieloma múltiple NCI-H929 y OPM2 con conjugados de anticuerpo anti-BCMA CA8 humanizado-fármaco para determinar las concentraciones de ADC requeridas para inhibición del

20 crecimiento y muerte. Las formas conjugadas de anticuerpo-fármaco con mcMMAF y vcMMAE de estos anticuerpos mostraron actividad inhibidora del crecimiento significativa comparable con la hallada con la quimera de CA8. La variante J6M0 mostró mayor potencia que la quimera y los datos se muestran en la Figura 15 en células H929 y células OPM2. El conjugado de anticuerpo-

25 fármaco con mcMMAF mostró mayor actividad inhibidora del crecimiento que el conjugado de anticuerpo-fármaco con vcMMAE para todos los anticuerpos en ambas líneas celulares ensayadas. Se muestran resultados para todas las variantes humanizadas en la Tabla 14.

Tabla 14. Valores de CI_{50} representados en ng/ml para los conjugados de anticuerpo anti BCMA-fármaco en células NCI-H929 y U266-B1

	NCI-H929		OPM2	
	mcMMAF	vcMMAE	mcMMAF	vcMMAE
	CI_{50}	CI_{50}	CI_{50}	CI_{50}
	Media (ng/ml)	Media (ng/ml)	Media (ng/ml)	Media (ng/ml)
Quimera				
de CA8	11,64	37,96	57,04	80,01
CA8 J6M0	5,97	27,67	87,22	121,2
CA8 J6M1	14,6	51,89	205,6	239,9
CA8 J6M2	9,5	39,71	112,9	144,7
CA8 J7M0	18,97	52,25	93,27	127,1
CA8 J7M1	17,87	43,97	95,35	107,5
CA8 J7M2	31,63	55,13	102,6	115,9
CA8 J8M0	15,67	59,94	89,95	132
CA8 J8M1	17,04	46,55	82,96	115,8
CA8 J8M2	15,08	55,98	72,63	124,5
CA8 J9M0	14,95	48,5	58,6	109,8
CA8 J9M1	15,19	55,1	55,88	115
CA8 J9M2	20,87	55,77	80,35	111,7

5.9 Actividad de conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) de otros conjugados de fármaco-anticuerpo anti-BCMA murino

5 Se sembraron células en placas de 96 pocillos (4.000 células por pocillo en 100 μ l de RPMI + FBS 10 %).

Se añadió anticuerpo o ADC 6 horas después de la siembra de las células y las placas se incubaron durante 144 horas. Se midió la inhibición del crecimiento en presencia de los ADC a las 144 horas usando CellTiterGlo. Se muestra la media de mediciones de CellTiterGlo por triplicado. Las Tablas 15a y 15b son de experimentos llevados a cabo a diferentes tiempos en diferentes series de anticuerpos. Se usaron las líneas celulares de mieloma múltiple NCI-H929 y U266-B1 para los anticuerpos en la Tabla 15a.

Las formas conjugadas de anticuerpo-fármaco con mcMMAF y vcMMAE

de los anticuerpos murinos S322110D07, S332121F02 y S332136E04 mostraron actividad inhibidora del crecimiento significativa. El conjugado de anticuerpo-fármaco con mcMMAF mostró mayor actividad inhibidora del crecimiento que el conjugado de anticuerpo-fármaco con vcMMAE en todos los anticuerpos anti-BCMA murinos ensayados en los que se vio actividad. Se muestran las cifras de CI₅₀ en la Tabla 15a. Véase la Figura 16 para curvas de respuesta a dosis para esos tres anticuerpos y también S107118G03. Las barras de error representan el error típico. Las células NCI-H929, U266-B1, JJN3 y OPM2 para anticuerpos en la Tabla 15b se trataron con una serie diferente de conjugados de fármaco-anticuerpo anti-BCMA murino para determinar las concentraciones de ADC requeridas para inhibición del crecimiento y muerte. Se muestran las cifras de CI₅₀ en la Tabla 15b. Los 5 anticuerpos mostrados en la tabla tuvieron actividad ADC significativa.

Tabla 15a. Valores de CI₅₀ representados en ng/ml para los conjugados de fármaco-anticuerpo anti-BCMA en células NCI-H929 y U266-B1

<u>Anticuerpo</u>	<u>CI₅₀ (ng/ml)</u>			
	<u>NCI-H929</u>		<u>U226-B1</u>	
	<u>-vcMMAE</u>	<u>-mcMMAF</u>	<u>-vcMMAE</u>	<u>-mcMMAF</u>
<u>S322110D07 mlgG1</u>	<u>28,4</u>	<u>6,7</u>	<u>53,3</u>	<u>33,3</u>
<u>S332121F02 mlgG1</u>	<u>24,5</u>	<u>7</u>	<u>2,3</u>	<u>2,5</u>
<u>S332126E04 mlgG1</u>	<u>46,8</u>	<u>9,7</u>	<u>27,1</u>	<u>10,6</u>

Tabla 15b Valores de CI₅₀ representados en ng/ml para los conjugados de fármaco-anticuerpo anti BCMA en células NCI-H929, U266-B1, JJN3 y OPM2

	<u>NCI-H929</u>		<u>U266B1</u>		<u>JJN3</u>		<u>OPM2</u>	
	<u>vcMMAE</u>	<u>mcMMAF</u>	<u>vcMMAE</u>	<u>mcMMAF</u>	<u>vcMMAE</u>	<u>mcMMAF</u>	<u>vcMMAE</u>	<u>mcMMAF</u>
<u>CI₅₀ Media (ng/ml)</u>								

	<u>NCI-H929</u>		<u>U266B1</u>		<u>JJN3</u>		<u>OPM2</u>	
<u>CI50 Media</u> <u>(ng/ml)</u>	<u>vcMMAE</u>	<u>mcMMAF</u>	<u>vcMMAE</u>	<u>mcMMAF</u>	<u>vcMMAE</u>	<u>mcMMAF</u>	<u>vcMMAE</u>	<u>mcMMAF</u>
<u>S335115G01</u>	<u>14,9</u>	<u>4,2</u>	<u>38,8</u>	<u>18,5</u>	<u>73,9</u>	<u>45,8</u>	<u>162,4</u>	<u>197,2</u>
<u>S336105A07</u>	<u>17,8</u>	<u>5,1</u>	<u>21,4</u>	<u>9,3</u>	<u>54,2</u>	<u>23,2</u>	<u>95,5</u>	<u>73,7</u>
<u>S335122F05</u>	<u>10,9</u>	<u>4,2</u>	<u>21,1</u>	<u>14,1</u>	<u>29,5</u>	<u>25,5</u>	<u>98,4</u>	<u>128,7</u>
<u>S335106E08</u>	<u>19,2</u>	<u>7,9</u>	<u>36,8</u>	<u>32,6</u>	<u>189,8</u>	<u>214,1</u>	<u>243,9</u>	<u>307,5</u>
<u>S335128A12</u>	<u>86,3</u>	<u>28,3</u>	<u>101,8</u>	<u>104,1</u>	<u>>500</u>	<u>>500</u>	<u>>500</u>	<u>>500</u>

5.10 Potencia de ADCC de J6M0 afucosilado conjugado (Potelligent)

Se ensayó J6M0 afucosilado conjugado con MMAE o MMAF en ensayos de ADCC usando transfectantes de BCMA para asegurar que su actividad ADCC no se viera comprometida por la conjugación. Se incubaron células ARH77-10B5 marcadas con europio con diversos anticuerpos de BMCA Potelligent y J6M0 WT a concentraciones de hasta 10000 ng/ml durante 30 minutos antes de la adición de PBMC (relación de PBMC: células diana 50:1). Dos horas después se tomó una muestra de una alícuota de medio celular y se mezcló con solución de potenciación. Después de 30 minutos en un agitador de placas, se controló la liberación de europio en el lector de multimarcador Victor 2 1420. Los puntos de datos representan medias de los valores por triplicado. Estos datos son representativos de los 2 experimentos.

No hubo diferencias significativas en la potencia de ADCC entre las formas no conjugada y ADC de J6M0 Potelligent. En el mismo experimento se incluyó una versión de tipo silvestre de J6M0 para mostrar la comparación de la potencia con la versión afucosilada. Como se esperaba, la defucosilación dio como resultado una CE50 menor y una lisis máxima mayor. No se observó lisis con la forma deshabilitada de Fc de J6M0 (Figura 17).

5.11 Potencia de ADCC de J6M0 afucosilado en líneas celulares MM

Se incubaron PBMC humanas con células diana de mieloma múltiple a una relación de E:T de 50:1 en presencia de diversas concentraciones de J6M0 afucosilado (Potelligent). El porcentaje de células diana restantes en la mezcla de efector + células diana después de 18 horas se midió por FACS usando un anticuerpo anti-CD138 marcado con fluorescencia para detectar las células diana y se calculó el porcentaje de lisis. Éste es representativo de varios experimentos.

El anticuerpo J6M0 Potelligent mostró actividad ADCC contra las cinco líneas celulares diana de mieloma múltiple ensayadas. Fue importante ensayar esto puesto que se llevaron a cabo estudios anteriores usando células transfectadas. Los resultados se muestran en la Figura 18. Se muestra el conjunto de datos completo con múltiples donadores en la Tabla 16. Las potencias estuvieron todas en un intervalo similar al hallado con los transfectantes. La actividad ADCC no estaba directamente relacionada con la expresión de superficie de BCMA en estas líneas celulares.

Tabla 16. Valores de CE_{50} generados en 13 ensayos independientes usando 11 donares (designados A-K) a lo largo de las cinco líneas celulares de mieloma múltiple.

Donador	CE ₅₀ (ng/ml)				
	H929	RPMI 8226	JJN-3	OPM-2	U266
A	1,43	ND	1,64	ND	ND
B	0,57	ND	ND	ND	ND
C	0,73	ND	1,01	ND	ND
C	1,81	ND	ND	ND	ND
A	2,05	ND	ND	ND	ND
D	ND	4,09	ND	ND	ND
E	ND	ND	14,4	ND	ND
F	2,18	ND	ND	ND	ND
G	ND	ND	26,3	ND	ND
H	4,79	ND	111,3	ND	ND

Donador	CE ₅₀ (ng/ml)				
	H929	RPMI 8226	JJN-3	OPM-2	U266
I	ND	ND	40,1	ND	ND
J	2,19	20,4	4,89	ND	ND
K	ND	ND	4,52	4,15	9,04

Ejemplo 6. Datos de xenotrasplante

6.1. Se ensayaron xenotrasplantes murinos de líneas celulares MM humanas para asegurar que la potencia de anticuerpo detectada *in vitro* también podía demostrarse *in vivo*. La línea celular seleccionada para estudios de xenotrasplantes fue NCI-H929 que es sensible a muerte por ADC y ADCC *in vitro*. Se llevaron a cabo estudios en ratones CB.17 SCID inmunocomprometidos que carecían de linfocitos T y B pero que mantenían linfocitos NK para posibilitar la actividad ADCC. Sin embargo debería observarse que aunque IgG1 humana puede entrar en contacto con receptores Fc murinos, la potenciación de Potelligent no mejora la afinidad como lo hace con receptores de Fc humanos.

6.2. Impacto de J6M0 no conjugado y conjugado con MMAE o MMAF en crecimiento de tumor de NCI-H929

Para analizar de forma independiente las actividades tanto de ADCC como de ADC de J6M0 los inventores ensayaron el anticuerpo J6M0 en presencia y ausencia de conjugación con MMAF o MMAE. Ensayando el J6M0 no conjugado, cualquier efecto antitumoral podría atribuirse a alguna combinación de ADCC y actividad inhibidora funcional.

Los ratones con tumores NCI-H929 que habían alcanzado un volumen de 200 mm³ de media se trataron con un control de IgG1 humana o el anticuerpo J6M0 (no conjugado, MMAE o MMAF) dos veces por semana a una dosis de 50 µg o 100 µg, durante 2 semanas. Los resultados de este estudio muestran que una dosis de 100 µg del conjugado J6M0-MMAF dio como

resultado eliminación de tumores en los ratones que habían completado la dosificación. Los ratones J6M0-MMAF se mantuvieron durante 40 días después de la última dosis sin que se produjera recurrencia del tumor. Estos resultados de este experimento demuestran que la conjugación con MMAF había
 5 aumentado la actividad antitumoral tanto frente a anticuerpo J6M0 no conjugado como frente a conjugado J6M0-MMAE. Véase Figura 19.

Ejemplo 7. Evaluación de Niveles de BCMA Soluble de Suero de Paciente con MM

7.1 No se sabe en la actualidad si BCMA está presente de forma extracelular y
 10 puede detectarse en la sangre. En este trabajo, los inventores determinaron el nivel en suero de BCMA humano de pacientes con MM. Las muestras de suero de 54 pacientes con discrasia de células plasmáticas y MM y 20 muestras de control normales se analizaron por ELISA. Se obtuvo la Aprobación para Sujetos Humanos de la Junta de Evaluación Institucional Occidental.

15 7.2 Evaluación de los niveles de BCMA Humano en Suero

Se recogió sangre de pacientes y controles normales en la clínica, en tubos de recogida de suero. Las muestras de pacientes con MM fueron de una diversidad de etapas (enfermedad progresiva, remisión, recaída, nuevo diagnóstico y otras). Las muestras sanguíneas se centrifugaron a 10.000 rpm
 20 durante 10 minutos y el suero se transfirió a tubos de plástico de microcentrifuga estériles.

Se usó un kit de ELISA de BCMA humano/TNFRSF17 de R&D Systems (Nº de catalogo DY193E) que mide los niveles de BCMA humano soluble para detectar BCMA siguiendo el protocolo convencional proporcionado con el kit.

25 Brevemente, se revistieron microplacas de 96 pocillos con 100 µl por pocillo de anticuerpo de captura y se incubó durante una noche a 4 °C. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado (Tween 20 0,05 % en PBS, pH 7,2) y se bloqueó con 300 µl de BSA 1 % en PBS a temperatura ambiente

durante 2 horas. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado. Se añadieron 100 μ l de muestra de suero o patrón a cada pocillo y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado y después se añadieron 100 μ l del anticuerpo de detección a cada pocillo y se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 100 μ l de estreptavidina-HRP en cada pocillo después de lavar las placas tres veces y se incubaron en una habitación oscura durante 20 minutos. Las placas se lavaron tres veces y se añadieron 50 μ l de solución de parada y después se determinó por lector de microplacas con longitud de onda de 570 nm.

Se llevó a cabo una serie de ensayos para determinar el factor de dilución en suero apropiado para los niveles de BCMA que estaban presentes. Se descubrió que un factor de dilución de 1:500 era adecuado para la mayoría de las muestras y es el factor de dilución usado en los datos mostrados en la Figura 20. El conjunto de datos completo se muestra en la Tabla 17.

Las muestras de suero de pacientes y de control normal diluidas y procesadas por triplicado tuvieron niveles de BCMA determinados. Los niveles en suero de BCMA estaban significativamente elevados en los sueros de pacientes de MM en comparación con controles normales en este estudio. Cuando el subconjunto de enfermedad se dividió adicionalmente hubo una tendencia hacia niveles en suero elevados de BCMA en los sueros de pacientes con MM en progreso en comparación con los de remisión. Este es el primer informe que identifica BCMA en suero en cualquier enfermedad humana y sugiere que estos niveles pueden ser un nuevo biomarcador para controlar el estado de enfermedad y la respuesta terapéutica de pacientes con MM y para otros pacientes con enfermedades mediadas por células plasmáticas.

Tabla 17. Cifras que representan la concentración en suero de BCMA soluble en ng/ml calculadas a partir de muestras diluidas a 1/50, 1/500 y 1/5000. Los P

valores se calcularon usando el Ensayo de T de una cola y los valores a 95 % de significación están debajo de la tabla.

1-5000	Normal	Mieloma: Progresivo	Mieloma: Estable	Mieloma: Remisión	Mieloma: Otro	MGUS	Otras discrasias de células plasmáticas
Media	14,130	500,804	154,762	151,201	94,457	84,912	22,838
1-500 por Triplicado	Normal	Mieloma: Progresivo	Mieloma: Estable	Mieloma: Remisión	Mieloma: Otro	MGUS	Otras discrasias de células plasmáticas
Media	15,901	215,877	81,135	43,294	97,584	53,894	22,838
1-500 Sencillo	Normal	Mieloma: Progresivo	Mieloma: Estable	Mieloma: Remisión	Mieloma: Otro	MGUS	Otras discrasias de células plasmáticas
Media	16,620	207,028	61,576	42,796	71,372	40,623	14,099
1-50 Ensayo 1	Normal	Mieloma: Progresivo	Mieloma: Estable	Mieloma: Remisión	Mieloma: Otro	MGUS	Otras discrasias de células plasmáticas
Media	25,568	129,544	41,983	40,507	65,120	42,067	51,670
1-50 Ensayo 2	Normal	Mieloma: Progresivo	Mieloma: Estable	Mieloma: Remisión	Mieloma: Otro	MGUS	Otras discrasias de células plasmáticas
Media	17,160	119,220	34,567	34,264	54,780	26,333	51,650

P-Valores (Ensayo de T de una cola, 95 % de Significación)

~ 1-500 Sencillo

5 Normal frente a Progresivo: $p = 0,0010^*$

Progresivo frente a Remisión: $p = 0,0146^*$

~ 1-500 por triplicado

Normal frente a Progresivo: $p = 0,0004^*$

Progresivo frente a Remisión: $p = 0,091^*$

~ 1-50 Ensayo 1

Normal frente a Progresivo: $p = 0,0171^*$

Progresivo frente a Remisión: $p = 0,0777^*$

~ 1-50 Ensayo 2

5 Normal frente a Progresivo: $p = 0,0184^*$

Progresivo frente a Remisión: $p = 0,0876$

* muestra la significación

Sumario de Secuencias (**Tabla C**)

Descripción	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de polinucleótidos
CA8 CDRH1	SEC ID N°: 1	n/d
CA8 CDRH2	SEC ID N°: 2	n/d
CA8 CDRH3	SEC ID N°: 3	n/d
CA8 CDRL1	SEC ID N°: 4	n/d
CA8 CDRL2	SEC ID N°: 5	n/d
CA8 CDRL3	SEC ID N°: 6	n/d
Dominio V _H de CA8 (murino)	SEC ID N°: 7	SEC ID N°: 8
Dominio V _L de CA8 (murino)	SEC ID N°: 9	SEC ID N°: 10
V _H de CA8 Humanizado J0	SEC ID N°: 11	SEC ID N°: 12
V _H de CA8 Humanizado J1	SEC ID N°: 13	SEC ID N°: 14
V _H de CA8 Humanizado J2	SEC ID N°: 15	SEC ID N°: 16
V _H de CA8 Humanizado J3	SEC ID N°: 17	SEC ID N°: 18
V _H de CA8 Humanizado J4	SEC ID N°: 19	SEC ID N°: 20
V _H de CA8 Humanizado J5	SEC ID N°: 21	SEC ID N°: 22
V _H de CA8 Humanizado J6	SEC ID N°: 23	SEC ID N°: 24
V _H de CA8 Humanizado J7	SEC ID N°: 25	SEC ID N°: 26
V _H de CA8 Humanizado J8	SEC ID N°: 27	SEC ID N°: 28
V _H de CA8 Humanizado J9	SEC ID N°: 29	SEC ID N°: 30
V _L de CA8 Humanizado M0	SEC ID N°: 31	SEC ID N°: 32
V _L de CA8 Humanizado M1	SEC ID N°: 33	SEC ID N°: 34
V _L de CA8 Humanizado M2	SEC ID N°: 35	SEC ID N°: 36
BCMA Humano	SEC ID N°: 37	SEC ID N°: 38

Descripción	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de polinucleótidos
CD33-hBCMA ECD (1-53) TEV-Fc		
BCMA Humano CD33-hBCMA ECD (4-53) TEV-Fc	SEC ID N°: 39	SEC ID N°: 40
BCMA de Cynomolgus CD33 cyno BCMA ECD (4-52) TEV-Fc	SEC ID N°: 41	SEC ID N°: 42
Cadena pesada humanizada de CA8 J0	SEC ID N°: 43	SEC ID N°: 44
Cadena pesada humanizada de CA8 J1	SEC ID N°: 45	SEC ID N°: 46
Cadena pesada humanizada de CA8 J2	SEC ID N°: 47	SEC ID N°: 48
Cadena pesada humanizada de CA8 J3	SEC ID N°: 49	SEC ID N°: 50
Cadena pesada humanizada de CA8 J4	SEC ID N°: 51	SEC ID N°: 52
Cadena pesada humanizada de CA8 J5	SEC ID N°: 53	SEC ID N°: 54
Cadena pesada humanizada de CA8 J6	SEC ID N°: 55	SEC ID N°: 56
Cadena pesada humanizada de CA8 J7	SEC ID N°: 57	SEC ID N°: 58
Cadena pesada humanizada de CA8 J8	SEC ID N°: 59	SEC ID N°: 60
Cadena pesada humanizada de CA8 J9	SEC ID N°: 61	SEC ID N°: 62
Cadena ligera humanizada de CA8 M0	SEC ID N°: 63	SEC ID N°: 64
Cadena ligera humanizada de CA8 M1	SEC ID N°: 65	SEC ID N°: 66
Cadena ligera humanizada de CA8 M2	SEC ID N°: 67	SEC ID N°: 68
Dominio V _H de S307118G03 (murino)	SEC ID N°: 69	SEC ID N°: 70
Dominio V _L de S307118G03 (murino)	SEC ID N°: 71	SEC ID N°: 72
Cadena pesada de S307118G03 (quimérica)	SEC ID N°: 73	SEC ID N°: 74
Cadena ligera de S307118G03 (quimérica)	SEC ID N°: 75	SEC ID N°: 76
V _H de S307118G03 Humanizado H0	SEC ID N°: 77	SEC ID N°: 78
V _H de S307118G03 Humanizado H1	SEC ID N°: 79	SEC ID N°: 80
V _H de S307118G03 Humanizado H2	SEC ID N°: 81	SEC ID N°: 82
V _H de S307118G03 Humanizado H3	SEC ID N°: 83	SEC ID N°: 84
V _H de S307118G03 Humanizado H4	SEC ID N°: 85	SEC ID N°: 86
V _H de S307118G03 Humanizado H5	SEC ID N°: 87	SEC ID N°: 88
V _L de S307118G03 Humanizado L0	SEC ID N°: 89	SEC ID N°: 90
V _L de S307118G03 Humanizado L1	SEC ID N°: 91	SEC ID N°: 92
S307118G03 CDRH1	SEC ID N°: 93	

Descripción	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de polinucleótidos
S307118G03 CDRH2	SEC ID N°: 94	
S307118G03 CDRH3	SEC ID N°: 95	
S307118G03 CDRL1	SEC ID N°: 96	
S307118G03 CDRL2	SEC ID N°: 97	
S307118G03 CDRL3	SEC ID N°: 98	
S307118G03 Humanizado H5 CDRH3	SEC ID N°: 99	
Cadena pesada humanizada de S307118G03 H0	SEC ID N°: 100	SEC ID N°: 101
Cadena pesada humanizada de S307118G03 H1	SEC ID N°: 102	SEC ID N°: 103
Cadena pesada humanizada de S307118G03 H2	SEC ID N°: 104	SEC ID N°: 105
Cadena pesada humanizada de S307118G03 H3	SEC ID N°: 106	SEC ID N°: 107
Cadena pesada humanizada de S307118G03 H4	SEC ID N°: 108	SEC ID N°: 109
Cadena pesada humanizada de S307118G03 H5	SEC ID N°: 110	SEC ID N°: 111
Cadena ligera humanizada de S307118G03 L0	SEC ID N°: 112	SEC ID N°: 113
Cadena ligera humanizada de S307118G03 L1	SEC ID N°: 114	SEC ID N°: 115
Cadena pesada variable murina de S332121F02	SEC ID N°: 116	SEC ID N°: 117
Cadena pesada variable quimérica de S332121F02	SEC ID N°: 118	SEC ID N°: 119
Cadena ligera variable murina de S332121F02	SEC ID N°: 120	SEC ID N°: 121
Cadena ligera variable quimérica de S332121F02	SEC ID N°: 122	SEC ID N°: 123
Cadena pesada variable murina de S322110D07	SEC ID N°: 124	SEC ID N°: 125
Cadena pesada quimérica de S322110D07	SEC ID N°: 126	SEC ID N°: 127
Cadena ligera variable murina de S322110D07	SEC ID N°: 128	SEC ID N°: 129
Cadena ligera quimérica de S322110D07	SEC ID N°: 130	SEC ID N°: 131
Cadena pesada variable murina de S332126E04	SEC ID N°: 132	SEC ID N°: 133

Descripción	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de polinucleótidos
Cadena pesada quimérica de S332126E04	SEC ID N°: 134	SEC ID N°: 135
Cadena ligera variable murina de S332126E04	SEC ID N°: 136	SEC ID N°: 137
Cadena ligera quimérica de S332126E04	SEC ID N°: 138	SEC ID N°: 139
Cadena pesada variable murina de S336105A07	SEC ID N°: 140	SEC ID N°: 141
Cadena pesada quimérica de S336105A07	SEC ID N°: 142	SEC ID N°: 143
Cadena ligera variable murina de S336105A07	SEC ID N°: 144	SEC ID N°: 145
Cadena pesada quimérica de S336105A07	SEC ID N°: 146	SEC ID N°: 147
Cadena pesada variable murina de S335115G01	SEC ID N°: 148	SEC ID N°: 149
Cadena pesada quimérica de S335115G01	SEC ID N°: 150	SEC ID N°: 151
Cadena ligera variable murina de S335115G01	SEC ID N°: 152	SEC ID N°: 153
Cadena ligera quimérica de S335115G01	SEC ID N°: 154	SEC ID N°: 155
Cadena pesada variable murina de S335122F05	SEC ID N°: 156	SEC ID N°: 158
Cadena pesada quimérica de S335122F05	SEC ID N°: 158	SEC ID N°: 159
Cadena ligera variable murina de S335122F05	SEC ID N°: 160	SEC ID N°: 161
Cadena ligera quimérica de S335122F05	SEC ID N°: 162	SEC ID N°: 163
S332121F02 CDRH1	SEC ID N°: 164	
S332121F02 CDRH2	SEC ID N°: 165	
S332121F02 CDRH3	SEC ID N°: 166	
S332121F02 CDRL1	SEC ID N°: 167	
S332121F02 CDRL2	SEC ID N°: 168	
S332121F02 CDRL3	SEC ID N°: 169	
S322110D07 CDRH1	SEC ID N°: 170	
S322110D07 CDRH2	SEC ID N°: 171	
S322110D07 CDRH3	SEC ID N°: 172	
S322110D07CDRL1	SEC ID N°: 173	

Descripción	Secuencia de aminoácidos	Secuencia de polinucleótidos
S322110D07 CDRL2	SEC ID N°: 174	
S322110D07 CDRL3	SEC ID N°: 175	
S332126E04CDRH1	SEC ID N°: 176	
S332126E04 CDRH2	SEC ID N°: 177	
S332126E04 CDRH3	SEC ID N°: 178	
S332126E04 CDRL1	SEC ID N°: 179	
S332126E04 CDRL2	SEC ID N°: 180	
S332126E04 CDRL3	SEC ID N°: 181	
S336105A07 CDRH1	SEC ID N°: 182	
S336105A07 CDRH2	SEC ID N°: 183	
S336105A07 CDRH3	SEC ID N°: 184	
S336105A07 CDRL1	SEC ID N°: 185	
S336105A07 CDRL2	SEC ID N°: 186	
S336105A07 CDRL3	SEC ID N°: 187	
S335115G01 CDRH1	SEC ID N°: 188	
S335115G01 CDRH2	SEC ID N°: 189	
S335115G01 CDRH3	SEC ID N°: 190	
S335115G01 CDRL1	SEC ID N°: 191	
S335115G01 CDRL2	SEC ID N°: 192	
S335115G01 CDRL3	SEC ID N°: 193	
S335122F05 CDRH1	SEC ID N°: 194	
S335122F05 CDRH2	SEC ID N°: 195	
S335122F05 CDRH3	SEC ID N°: 196	
S335122F05 CDRL1	SEC ID N°: 197	
S335122F05 CDRL2	SEC ID N°: 198	
S335122F05 CDRL3	SEC ID N°: 199	

LISTA DE SECUENCIAS

- SEC ID 1 – CA8 CDRH1
NYWMH
5
- SEC ID 2 – CA8 CDRH2
ATYRGHSDTYYNQKFKG
- SEC ID 3 – CA8 CDRH3
10 GAIYNGYDVLDN
- SEC ID 4 – CA8 CDRL1
SASQDISNYLN
- 15 SEC ID 5 – CA8 CDRL2
YTSNLHS
- SEC ID 6 – CA8 CDRL3
QQYRKLPWT
20
- SEC ID 7 – dominio V_H de CA8 (murino)
EVQLQQSGAVLARPGASVKMSCKGSGYTFTNYWMHWVKQRPGQGLEWIGA
TYRGHSDTYYNQKFKGKAKLTAVTSTSTAYMELSSLTNEDSAVYYCTRGAIYN
GYDVLDNWGQGTLVTVSS
25
- SEC ID 8 – dominio V_H de CA8 (murino) (Polinucleótido)
GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCGTGCTGGCCAGGCCCGGAGCT
AGCGTGAAGATGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTG
GATGCACTGGGTGAAACAGAGGCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATCGGC
30 GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CAAGGCCAAGCTGACCGCCGTGACCTCAACCAGCACCGCCTACATGGAAC
TGAGCAGCCTGACCAACGAGGACAGCGCCGTCTATTACTGCACCAGGGG
CGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAATTGGGGCCAGGGAACA
CTAGTGACCGTGTCCAGC
35
- SEC ID 9 – dominio V_L de CA8 (murino)
DIQLTQTSSLSASLGDRVTISCSASQDISNYLNWYQQKPDGTVELVIYYTSNL
HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTIGYLEPEDVATYYCQQYRKLPWTFGGGSKLEI

KR

SEC ID 10 –dominio V_L de CA8 (murino) (Polinucleótido)

GATATCCAGCTGACCCAGACCACAAGCAGCCTGAGCGCCTCCCTGGGCG
 5 ACAGGGTGACCATTAGCTGCAGCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTG
 AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGACGGCACCGTGGAGCTCGTGATCTACTA
 CACCTCCAACCTGCACAGCGGCGTGCCAGCAGGTTCTCTGGCAGCGGC
 AGCGGCACCGACTACAGCCTGACCATCGGCTATCTGGAGCCCGAGGACG
 TCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTGCCCTGGACCTTCGGC
 10 GGAGGCTCTAAGCTGGAGATTAAGCGT

SEC ID 11 – CA8 Humanizado V_H J0

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
 ATYRGHSPTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIY
 15 NGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEC ID 12 – CA8 Humanizado V_H J0 (Polinucleótido)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
 CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTG
 20 GATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
 CGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGG
 GCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCCAGCACCGCCTACATGGA
 ACTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCGCCAGG
 GGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCA
 25 CACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEC ID 13 – CA8 Humanizado V_H J1

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
 ATYRGHSPTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIY
 30 NGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEC ID 14 – CA8 Humanizado V_H J1 (Polinucleótido)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
 CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
 35 ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
 GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 CCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCCAGCACCGCCTACATGGAA
 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCGCCAGGG

GCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEC ID 15 – CA8 Humanizado V_H J2

5 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
ATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIY
NGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEC ID 16 – CA8 Humanizado V_H J2 (Polinucleótido)

10 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
15 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
GCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEC ID 17 – CA8 Humanizado V_H J3

20 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
ATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIY
NGYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEC ID 18 – CA8 Humanizado V_H J3 (Polinucleótido)

25 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
30 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
GCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEC ID 19 – CA8 Humanizado V_H J4

35 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWIGA
TYRGHSDTYYNQKFKGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIYN
GYDVLDNWGQGTLVTVSS

SEC ID 20 – CA8 Humanizado V_H J4 (Polinucleótido)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATCGGC
5 GCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
GCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

10

SEC ID 21 – CA8 Humanizado V_H J5

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
ATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIY
DGYDVLNWDWGQGLTVTVSS

15

SEC ID 22 – CA8 Humanizado V_H J5 (Polinucleótido)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
20 GCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
GCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

25

SEC ID 23 – CA8 Humanizado V_H J6

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
ATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIY
DGYDVLNWDWGQGLTVTVSS

30

SEC ID 24 – CA8 Humanizado V_H J6 (Polinucleótido)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTG
GATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
35 CGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGG
GCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGA
ACTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCGCCAGG
GGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCA

CACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEC ID 25 – CA8 Humanizado V_H J7

5 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
ATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIY
DGYDVLNHWGQGTLVTVSS

SEC ID 26 – CA8 Humanizado V_H J7 (Polinucleótido)

10 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
15 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCGCCAGGG
GCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEC ID 27 – CA8 Humanizado V_H J8

20 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
ATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIY
DGYDVLNHWGQGTLVTVSS

SEC ID 28 – CA8 Humanizado V_H J8 (Polinucleótido)

25 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
30 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
GCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEC ID 29 – CA8 Humanizado V_H J9

35 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWIGA
TYRGHSDTYYNQKFKGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIYD
GYDVLNHWGQGTLVTVSS

- SEC ID 30 – CA8 Humanizado V_H J9 (Polinucleótido)
 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
 CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
 ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATCGGC
 5 GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 CCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
 GCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
 ACTAGTGACCGTGTCCAGC
 10
- SEC ID 31 – CA8 Humanizado V_L M0
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNL
 HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIK
 R
 15
- SEC ID 32 – CA8 Humanizado V_L M0 (Polinucleótido)
 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCG
 ACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTG
 AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTA
 20 CACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCAGCAGGTTGAGCGGAAGCGGC
 AGCGGCACCGATTTACCCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTT
 CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCTGGACTTTTCGGCC
 AGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGT
 25
- SEC ID 33 – CA8 Humanizado V_L M1
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNL
 HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIK
 R
 30
- SEC ID 34 – CA8 Humanizado V_L M1 (Polinucleótido)
 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCG
 ACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTG
 AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTA
 CACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCAGCAGGTTGAGCGGAAGCGGC
 35 AGCGGCACCGATTACCCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTT
 CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCTGGACTTTTCGGCC
 AGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGT

SEC ID 35 – CA8 Humanizado V_L M2

DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPELVIYYTSNL
HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIK
R

5

SEC ID 36 – CA8 Humanizado V_L M2 (Polinucleótido)

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCG
ACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTG
AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCGAGCTGGTGATCTACTA
10 CACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCAGCAGGTTGAGCGGAAGCGGC
AGCGGCACCGATTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTT
CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCTGGACTTTCCGGCC
AGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGT

15 SEC ID 37 – BCMA humano CD33-hBCMA ECD (1-53) TEV-Fc

MPLLLLLLPLLWAGALAMLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTC
QRYCNASVTNSVKGTNSGENLYFQGDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
20 VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 38 – BCMA humano CD33-hBCMA ECD (1-53) TEV-Fc (Polinucleótido)

ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCGCTAGCTA
25 TGCTGCAGATGGCCGGCCAGTGCCAGCCAGAACGAGTACTTCGACAGCCT
GCTGCACGCCTGCATCCCCTGCCAGCTGAGATGCAGCAGCAACACACCTC
CTCTGACCTGCCAGAGATACTGCAACGCCAGCGTGACCAACAGCGTGAAG
GGCACCAACTCCGGAGAGAACCTGTACTTCCAAGGGGATCCCAAATCTTG
TGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
30 GACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT
CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA
CCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG
CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT
CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
35 AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCC
CATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTC
AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC

AGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG
 CTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGC
 AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
 TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

5

SEC ID 39– BCMA humano CD33-hBCMA ECD (4-53) TEV-Fc

MPLLLLLLPLLWAGALAMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSNTPPLTCQRY
 CNASVTNSVKGTNSGENLYFQGDPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPP
 10 KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
 STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
 SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

15 SEC ID 40 – BCMA humano CD33-hBCMA ECD (4-53) TEV-Fc (Polinucleótido)

ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCGCTAGCTA
 TGGCCGGCCAGTGCAGCCAGAACGAGTACTTCGACAGCCTGCTGCACGC
 CTGCATCCCCTGCCAGCTGAGATGCAGCAGCAACACACCTCCTCTGACCT
 20 GCCAGAGATACTGCAACGCCAGCGTGACCAACAGCGTGAAGGGCACCAA
 CTCCGGAGAGAACCTGTACTTCCAAGGGGATCCCAAATCTTGTGACAAAA
 CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTC
 AGTCTTCCTCTTCCCCCCTTCCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
 25 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC
 AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC
 CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA
 GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
 CCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
 30 GGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
 TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
 GAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT
 TCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
 CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC
 35 AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEC ID 41– BCMA de Cynomolgous CD33 cyno BCMA ECD (4-52) TEV-Fc

MPLLLLLLPLLWAGALAMARQCSQNEYFDSLLHDCKPCQLRCSSTPPLTCQRY
 CNASMTNSVKGMNSGENLYFQGDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP
 PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 5 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
 GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 42 – BCMA de Cynomolgous CD33 cyno BCMA ECD (4-52) TEV-Fc
 (Polinucleótido)

10 ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCGCTAGCTA
 TGGCCAGACAGTGCAGCCAGAACGAGTACTTCGACAGCCTGCTGCACGAC
 TGCAAGCCCTGCCAGCTGAGATGCAGCAGCACACCTCCTCTGACCTGCCA
 GAGATACTGCAACGCCAGCATGACCAACAGCGTGAAGGGCATGAACTCCG
 GAGAGAACCTGTACTTCCAAGGGGATCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACA
 15 CATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
 CTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA
 GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
 TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
 GCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC
 20 GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC
 CAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG
 GGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
 GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
 CCA
 25 GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTA
 CAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
 ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC
 TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

30

SEC ID 43– CA8 J0 Humanizado cadena pesada

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
 ATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIY
 NGYDVLNWDWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYF
 35 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
 HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 44 – CA8 J0 Humanizado cadena pesada (Polinucleótido)

5 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTG
GATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
CGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGG
GCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGA
10 ACTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCGCCAGG
GGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCA
CACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCC
CCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGG
CTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGCTCTGGAACA
15 GCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG
CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGC
CTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACC
TGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCC
20 TGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAG
GTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGT
TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCC
CAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTC
25 CAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG
GCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGA
GCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAA
CTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGT
30 ACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTT
CAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEC ID 45– CA8 J1 Humanizado cadena pesada

35 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYFTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
ATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGAIY
NGYDVLNWDGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK
 5 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 46 – CA8 J1 Humanizado cadena pesada (Polinucleótido)
 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
 CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
 10 ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
 GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 CCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCGCCAGGG
 GCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
 15 ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCC
 CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGC
 TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTCTGGAACAG
 CGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC
 AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
 20 TGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACC
 AAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCT
 GCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCT
 GTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGG
 TGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTC
 25 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT
 GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCA
 ACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC
 CAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 30 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCT
 ACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA
 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGC
 35 CTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEC ID 47 – CA8 J2 Humanizado cadena pesada
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYFTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG

ATYRGHSDTYYNQKFGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRGAIY
 NGYDVLNWNWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
 HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
 5 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10 SEC ID 48 – CA8 J2 Humanizado cadena pesada (Polinucleótido)
 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
 CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
 ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
 GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 15 CCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
 GCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
 ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC
 CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGC
 20 TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAG
 CGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC
 AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
 TGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACTGAACCACAAGCCCAGCAACACC
 AAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCT
 25 GCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCT
 GTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGG
 TGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTC
 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT
 30 GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCA
 ACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC
 CAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAAC
 35 ACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA
 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGC
 CTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEC ID 49– CA8 J3 Humanizado cadena pesada

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCCKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
 ATYRGHSPTYNNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIY
 5 NGYDVLNWNWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
 HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
 10 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 50 – CA8 J3 Humanizado cadena pesada (Polinucleótido)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
 15 CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
 ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
 GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 CCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
 20 GCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
 ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC
 CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGC
 TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAG
 CGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC
 25 AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
 TGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACC
 AAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCT
 GCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTT
 GTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGG
 30 TGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTC
 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT
 GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCA
 ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC
 35 CAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC
 ACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTAC

AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA
GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGC
CTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

5 SEC ID 51 – CA8 J4 Humanizado cadena pesada
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSYFTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWIGA
TYRGHSDTYYNQKFGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIYN
GYDVLNWDWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
10 KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

15 SEC ID 52 – CA8 J4 Humanizado cadena pesada (Polinucleótido)
CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATCGGC
20 GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
GCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC
25 CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGC
TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAG
CGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC
AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
TGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACC
30 AAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCT
GCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCT
GTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGG
TGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
35 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT
GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCA
ACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC
CAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC

TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC
 ACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA
 5 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCAGAAGAGC
 CTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEC ID 53 – CA8 J5 Humanizado cadena pesada
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSYFTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
 10 ATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTRGAIY
 DGYDVLNWDGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
 HKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 15 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 54 – CA8 J5 Humanizado cadena pesada (Polinucleótido)
 20 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
 CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
 ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
 GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 CCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
 25 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
 GCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
 ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC
 CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGC
 TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTCTGGAACAG
 30 CGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC
 AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
 TGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACTGAACCACAAGCCCAGCAACACC
 AAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCT
 GCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCT
 35 GTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGG
 TGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTC
 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT

GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCA
 ACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC
 CAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
 5 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAAC
 ACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA
 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGC
 CTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

10

SEC ID 55 – CA8 J6 Humanizado cadena pesada

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
 ATYRGHSDTYYNQKFGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIY
 DGYDVLNWDGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYF
 15 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
 HKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
 20 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 56 – CA8 J6 Humanizado cadena pesada (Polinucleótido)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
 CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTG
 25 GATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGACAGGGCCTGGAGTGGATGGG
 CGCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGG
 GCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGA
 ACTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCGCCAGG
 GGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCA
 30 CACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCC
 CCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGG
 CTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTCTGGAACA
 GCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG
 CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGC
 35 CTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACAC
 CAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACC
 TGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCC
 TGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAG

GTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGT
TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCC
CAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTC
5 CAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGG
GCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGA
GCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACA
CTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGT
10 ACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTT
CAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEC ID 57 – CA8 J7 Humanizado cadena pesada
15 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
ATYRGHSDTYYNQKFVKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIY
DGYDVLNWDWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
20 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFSFLYSLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 58 – CA8 J7 Humanizado cadena pesada (Polinucleótido)
CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
30 CCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCGCCAGGG
GCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC
CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGC
35 TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAG
CGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC
AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
TGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACTGAACCACAAGCCCAGCAACACC

AAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCT
 GGGGGGGCTGCCCTGGGGGGGAGCTGCTGGGAGGGCCAGCGTGTTCCCT
 GTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGG
 TGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTC
 5 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT
 GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCA
 ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC
 CAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 10 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCT
 ACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA
 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACCCCAGAAGAGC
 15 CTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEC ID 59 – CA8 J8 Humanizado cadena pesada
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMG
 ATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIY
 20 DGYDVLNWDGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYF
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
 HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
 25 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 60 – CA8 J8 Humanizado cadena pesada (Polinucleótido)
 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
 30 CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
 ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGC
 GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 CCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
 35 GCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
 ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGGCCCCAGCGTGTTCCCC
 CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGC
 TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTCTGGAACAG

CGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC
 AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
 TGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACC
 AAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCT
 5 GCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCT
 GTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGG
 TGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTC
 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT
 10 GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCA
 ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC
 CAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAAC
 15 ACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA
 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGC
 CTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

20 SEC ID 61 – CA8 J9 Humanizado cadena pesada
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSYFTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWIGA
 TYRGHSDTYYNQKFGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIYD
 GYDVLDNWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
 EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
 25 KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
 HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
 RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30 SEC ID 62 – CA8 J9 Humanizado cadena pesada (Polinucleótido)
 CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCT
 CCGTGAAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
 ATGCACTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATCGGC
 35 GCCACCTACAGGGGCCACAGCGACACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 CCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
 CTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACTGCACCAGGG
 GCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC

ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC
 CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGC
 TGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAG
 CGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGC
 5 AGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
 TGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACC
 AAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCT
 GCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTT
 GTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGG
 10 TGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTC
 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCA
 GGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT
 GCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCA
 ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC
 15 CAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGC
 TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCT
 ACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCA
 20 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGC
 CTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEC ID 63 – CA8 M0 Humanizado cadena ligera
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNL
 25 HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIK
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
 GEC

30 SEC ID 64 – CA8 M0 Humanizado cadena ligera (Polinucleótido)
 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCG
 ACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTG
 AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTA
 CACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTTCAGCGGAAGCGGC
 35 AGCGGCACCGATTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTT
 CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCTGGACTTTTCGGCC
 AGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTT
 CATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG

GTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG
 CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGA
 GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCA
 5 CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEC ID 65 – CA8 M1 Humanizado cadena ligera
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNL
 HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIK
 10 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
 GEC

SEC ID 66 – CA8 M1 Humanizado cadena ligera (Polinucleótido)
 15 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCG
 ACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTG
 AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTA
 CACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTTCAGCGGAAGCGGC
 AGCGGCACCGATTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTT
 20 CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCTGGACTTTCGGCC
 AGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTT
 CATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG
 GTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG
 25 CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGA
 GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCA
 CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEC ID 67 – CA8 M2 Humanizado cadena ligera
 30 DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPELVIYYTSNL
 HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIK
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
 GEC

35

SEC ID 68 – CA8 M2 Humanizado cadena ligera (Polinucleótido)
 GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCG
 ACAGGGTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTG

AACTGGTACCAGCAGAAGCCCCGCAAGGCCCCCGAGCTGGTGATCTACTA
CACCTCCAACCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGGTTACGCGGAAGCGGC
AGCGGCACCGATTACACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTT
CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCTGGACTTTCGGCC
5 AGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTT
CATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG
GTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA
GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG
CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGA
10 GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCA
CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEC ID 69 - S307118G03 de ratón pesada variable
EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYMKWVKQSHGKSLEWIGEIY
15 PNNGGITYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCANGYEFVY
WGQGTLVTVSA

SEC ID 70 - S307118G03 de ratón pesada variable (Secuencia de ADN)
GAGGTCCAGTTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTC
20 AGTGAAGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACTACAT
GAAGTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGAG
ATTTATCCTAATAATGGTGGTATTACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAG
GCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCG
CAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAATGGTTACGA
25 GTTTGTTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

SEC ID 71 - S307118G03 de ratón ligera variable
DIQMTQTASSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSSL
HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYCQQYSKLPWTFGGGTKLEIK
30 R

SEC ID 72 - S307118G03 de ratón ligera variable (Secuencia de ADN)
GATATCCAGATGACACAGACTGCATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGA
CAGAGTCACCATCAGTTGCAGTGCAAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAA
35 CTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAACTCCTGATCTATTACAC
ATCAAGTTTAACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTG
GGACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAACCTGGAACCTGAAGATATTGCCA
CTTACTATTGTCAGCAGTATAGTAAGCTTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCA

CCAAGCTGGAAATCAAACGG

SEC ID 73 - S307118G03 quimérico cadena pesada

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWIGEIY
 5 PNNGGITYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCANGYEFVY
 WGQGTTLVTVSAAKTTAPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNL
 10 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 74 - S307118G03 quimérico cadena pesada (Secuencia de ADN)

15 GAGGTCCAGTTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTC
 AGTGAAGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACTACAT
 GAAGTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGAG
 ATTTATCCTAATAATGGTGGTATTACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAG
 GCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCG
 20 CAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAATGGTTACGA
 GTTTGTTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCCAAAA
 CAACAGCCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAG
 CGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAA
 CCGGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACA
 25 CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT
 GGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAAC
 GTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCA
 AGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCT
 GCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACC
 30 CTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAG
 CCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
 GTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTA
 CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGC
 AAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCGA
 35 GAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC
 CTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
 AGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGG

ACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGC
 AGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCC
 TGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

- 5 SEC ID 75 - S307118G03 quimérico cadena ligera
 DIQMTQTASSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSSL
 HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYCQQYSKLPWTFGGGKLELK
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
 10 GEC

- SEC ID 76 - S307118G03 quimérico cadena ligera (Secuencia de ADN)
 GATATCCAGATGACACAGACTGCATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGA
 CAGAGTCACCATCAGTTGCAGTGCAAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAAA
 15 CTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTATTACAC
 ATCAAGTTTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTG
 GGACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAACCTGGAACCTGAAGATATTGCCA
 CTTACTATTGTCAGCAGTATAGTAAGCTTCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCA
 CCAAGCTGGAGCTGAAACGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTC
 20 CCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTC
 TGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGA
 CAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGAC
 AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGG
 CCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGG
 25 CCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

- SEC ID 77 - S307118G03 Humanizado H0 pesada variable
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSDYYMKWVRQAPGQGLEWMGE
 IYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGYEFVY
 30 WQGTLTVSS

- SEC ID 78 - S307118G03 Humanizado H0 pesada variable (Secuencia de ADN)
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
 35 GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCGGCACCTTCAGCGACTACTA
 CATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGG
 CGAGATCTACCCCAACAACGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGG
 GCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGA

ACTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGG
GGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
C

- 5 SEC ID 79 - S307118G03 Humanizado H1 pesada variable
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLEWMGE
IYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGYEFVY
WGQGTLVTVSS
- 10 SEC ID 80 - S307118G03 Humanizado H1 pesada variable (Secuencia de ADN)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
ATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGC
15 GAGATCTACCCCAACAACGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAC
TGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGG
CTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
- 20 SEC ID 81 - S307118G03 Humanizado H2 pesada variable
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLEWMGE
IYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCANGYEFVY
WGQGTLVTVSS
- 25 SEC ID 82 - S307118G03 Humanizado H2 pesada variable (Secuencia de ADN)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
ATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGC
30 GAGATCTACCCCAACAACGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAC
TGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAACGG
CTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
- 35 SEC ID 83 - S307118G03 Humanizado H3 pesada variable
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLEWIGEI
YPNNGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCANGYEFVY
WGQGTLVTVSS

SEC ID 84 - S307118G03 Humanizado H3 pesada variable (Secuencia de ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
 5 GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
 ATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATAGGC
 GAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 CAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
 CTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAACG
 10 GCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEC ID 85 - S307118G03 Humanizado H4 pesada variable

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYMKWVRQAPGQGLEWMGE
 IYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCADGYEFVY
 15 WGQGTLVTVSS

SEC ID 86 - S307118G03 Humanizado H4 pesada variable (Secuencia de ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
 20 GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
 ATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGC
 GAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 CAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAC
 TGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCGACGG
 25 CTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEC ID 87 - S307118G03 Humanizado H5 pesada variable

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYMKWVRQAPGQGLEWIGEI
 YPNNGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCANGYEFD
 30 YWGQGTLVTVSS

SEC ID 88 - S307118G03 Humanizado H5 pesada variable (Secuencia de ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
 35 GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
 ATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATAGGC
 GAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 CAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA

CTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAACG
GCTACGAGTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEC ID 89 - S307118G03 Humanizado L0 ligera variable

5 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSL
HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQGTKLEIK
R

SEC ID 90 - S307118G03 Humanizado L0 ligera variable (Secuencia de ADN)

10 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCG
ACAGGGTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAACTACCTG
AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACTA
CACCAGCAGCCTGCACAGCGGCGTGCCAGCAGGTTCTCCGGCAGCGGC
AGCGGAACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTCCAGCCCGAGGACTT
15 CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCTGGACCTTCGGCC
AGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGT

SEC ID 91 - S307118G03 Humanizado L1 ligera variable

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSL
20 HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQGTKLEIK
R

SEC ID 92 - S307118G03 Humanizado L1 ligera variable (Secuencia de ADN)

25 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCG
ACAGGGTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAACTACCTG
AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACTA
CACCAGCAGCCTGCACAGCGGCGTGCCAGCAGGTTCTCCGGCAGCGGC
AGCGGAACCGACTACACCCTGACCATTAGCAGCCTCCAGCCCGAGGACTT
CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCTGGACCTTCGGCC
30 AGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGT

SEC ID 93 - S307118G03 CDRH1

DYYMK

35 SEC ID 94 - S307118G03 CDRH2

EIYPNNGGITYNQKFKG

SEC ID 95 - S307118G03 CDRH3

GYEFVY

SEC ID 96 - S307118G03 CDRL1
SASQGISNYLN

5

SEC ID 97 - S307118G03 CDRL2
YTSSLHS

SEC ID 98 - S307118G03 CDRL3
10 QQYSKLPWT

SEC ID 99 - S307118G03 Humanizado H5 CDRH3
GYEFDY

15 SEC ID 100 - S307118G03 Humanizado H0 cadena pesada
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSYYMKWVRQAPGQGLEWMGE
IYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYEFVY
WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
20 DKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHENHHTQKSLSLSPGK

25

SEC ID 101 - S307118G03 Humanizado H0 cadena pesada (Polinucleótido)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCGGCACCTTCAGCGACTACTA
CATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGCCAGGGACTGGAGTGGATGGG
30 CGAGATCTACCCAACAACGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGG
GCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGA
ACTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGG
GGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
CGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGCCCCCAGCAGCAAG
35 AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG
CGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACA

TCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTG
 GAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCC
 CCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAA
 GGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTG
 5 GATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
 GCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAA
 CAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGG
 CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
 CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCC
 10 CAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGT
 GTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTG
 GAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCC
 CTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGC
 15 ACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCT
 GGCAAG

SEC ID 102 - S307118G03 Humanizado H1 cadena pesada
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYIMKWVRQAPGQGLEWMGE
 20 IYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYEFVY
 WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 25 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 103 - S307118G03 Humanizado H1 cadena pesada (Secuencia de
 30 ADN)
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
 GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
 ATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGC
 GAGATCTACCCCAACAACGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 35 CAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAC
 TGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGG
 CTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCG
 CCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAG

CACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC
 CCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGGC
 TGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAG
 CAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATC
 5 TGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGA
 GCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCC
 GAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCCAAGCCTAAGG
 ACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
 GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
 10 TGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAG
 CACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG
 AACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCC
 TATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAG
 GTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
 15 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
 GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCCTGT
 GCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA
 AGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCACTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCA
 20 AG

SEC ID 104 - S307118G03 Humanizado H2 cadena pesada
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFDYYMKWVRQAPGQGLEWMGE
 IYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCANGYEFVY
 25 WGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
 30 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 NVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 105 - S307118G03 Humanizado H2 cadena pesada (Secuencia de
 ADN)
 35 CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
 GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
 ATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGC
 GAGATCTACCCCAACAACGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGG

CAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAC
 TGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAACGG
 CTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCG
 CCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAG
 5 CACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC
 CCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCG
 TGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAG
 CAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATC
 TGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGA
 10 GCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCC
 GAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGG
 ACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
 GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
 TGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAG
 15 CACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG
 AACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCC
 TATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAG
 GTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
 CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
 20 GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGT
 GCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA
 AGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA
 GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCA
 AG

25

SEC ID 106 - S307118G03 Humanizado H3 cadena pesada
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYIMKWVRQAPGQGLEWIGEI
 YPNNGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCANGYEFVY
 WGQGTSLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 30 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
 35 NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 107 - S307118G03 Humanizado H3 cadena pesada (Secuencia de
 ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCCGGCTCCA
 GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
 ATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATAGGC
 GAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGG
 5 CAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGAA
 CTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAACG
 GCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
 GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGA
 GCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTT
 10 CCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC
 GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGA
 GCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACAT
 CTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG
 AGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCC
 15 CGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAG
 GACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGG
 ATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
 CGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAAC
 AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGC
 20 TGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCC
 CCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCC
 AGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTG
 TCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
 GTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCT
 25 GTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA
 CAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCAC
 GAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
 CAAG

30 SEC ID 108 - S307118G03 Humanizado H4 cadena pesada
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYIMKWVRQAPGQGLEWMGE
 IYPNNGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCADGYEFVY
 WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 35 DKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNL
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG

NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 109 - S307118G03 Humanizado H4 cadena pesada (Secuencia de ADN)

```

5  CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
   GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
   ATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGC
   GAGATCTACCCCAACAACGGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGG
   CAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACCAGCACCGCCTACATGGAAC
10  TGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCGACGG
   CTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCG
   CCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAG
   CACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC
   CCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGGCG
15  TGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAG
   CAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATC
   TGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGA
   GCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCC
   GAGCTGCTGGGAGGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCCAAGCCTAAGG
20  ACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGAT
   GTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
   TGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAG
   CACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTG
   AACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCC
25  TATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAG
   GTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTC
   CCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
   GGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCCTGT
   GCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACA
30  AGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGA
   GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCA
   AG

```

SEC ID 110 - S307118G03 Humanizado H5 cadena pesada

```

35  QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLEWIGEI
   YPNNGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCANGYEFD
   YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
   WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK

```

VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ
5 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 111 - S307118G03 Humanizado H5 cadena pesada (Secuencia de
ADN)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCA
10 GCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
ATGAAGTGGGTGAGGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATAGGC
GAGATCTACCCCAACAACGGGGGCATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGG
CAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACCAGCACC GCCTACATGGAA
CTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAACG
15 GCTACGAGTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGA
GCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTT
CCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGA
20 GCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACAT
CTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG
AGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCC
CGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAG
GACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGG
25 ATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAAC
AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGC
TGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCC
CCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCC
30 AGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTG
TCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCT
GTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA
CAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAAGCTGCTCCGTGATGCAC
35 GAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEC ID 112 - S307118G03 Humanizado L0 cadena ligera

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSL
 HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQGTKLEIK
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
 5 GEC

SEC ID 113 - S307118G03 Humanizado L0 cadena ligera (Secuencia de ADN)
 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCG
 ACAGGGTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAACTACCTG
 10 AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACTA
 CACCAGCAGCCTGCACAGCGGCGTGCCAGCAGGTTCTCCGGCAGCGGC
 AGCGGAACCGACTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTCCAGCCCGAGGACTT
 CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCTGGACCTTCGGCC
 AGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTT
 15 CATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG
 GTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG
 CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGA
 GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCA
 20 CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEC ID 114 - S307118G03 Humanizado L1 cadena ligera
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSL
 HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQGTKLEIK
 25 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
 QESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
 GEC

SEC ID 115 - S307118G03 Humanizado L1 cadena ligera (Secuencia de ADN)
 GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCG
 30 ACAGGGTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAACTACCTG
 AACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACTA
 CACCAGCAGCCTGCACAGCGGCGTGCCAGCAGGTTCTCCGGCAGCGGC
 AGCGGAACCGACTACACCCTGACCATTAGCAGCCTCCAGCCCGAGGACTT
 CGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCTGGACCTTCGGCC
 35 AGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTT
 CATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG
 GTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAG

CAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGA
GCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCA
CCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

5 SEC ID 116 - S332121F02 murino cadena pesada variable

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCEASGYTFTDYIMNWVKQSHGKTLEWIGVI
NPYNGGTDYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARSVYDY
PFDYWGGQGLTVTVSS

10

SEC ID 117 S332121F02 murino cadena pesada variable (Secuencia de ADN)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGTGCTGGTGAAGCCTGGAGCCA
GCGTGAAAATGAGCTGCGAAGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
15 ATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGACCCTGGAGTGGATCGGCG
TGATCAACCCCTACAACGGGGGCACCGACTACAACCAGAAGTTCAAGGGC
AAGGCCACTCTGACCGTGGACAAGAGCTCCAGCACCGCCTACATGGAAGT
GAACAGCCTCACCTCTGAGGACAGCGCCGTCTATTACTGCGCCAGGAGCG
TGTACGACTACCCCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTG
20 TCCAGC

SEC ID 118 - S332121F02 quimérico cadena pesada

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCEASGYTFTDYIMNWVKQSHGKTLEWIGVI
NPYNGGTDYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARSVYDY
25 PFDYWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
30 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 119 - S332121F02 quimérico cadena pesada (Secuencia de ADN)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGTGCTGGTGAAGCCTGGAGCCA
35 GCGTGAAAATGAGCTGCGAAGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTAC
ATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGACCCTGGAGTGGATCGGCG
TGATCAACCCCTACAACGGGGGCACCGACTACAACCAGAAGTTCAAGGGC
AAGGCCACTCTGACCGTGGACAAGAGCTCCAGCACCGCCTACATGGAAGT
GAACAGCCTCACCTCTGAGGACAGCGCCGTCTATTACTGCGCCAGGAGCG
40 TGTACGACTACCCCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTG

TCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCA
 GCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACC
 AGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACA
 5 GCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGAC
 CTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
 AGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCC
 TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTCTGTTCCCCCCTAAG
 CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGT
 10 GGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTG
 GACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAT
 TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCC
 TGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAG
 15 CCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCA
 GGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCC
 CCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACC
 GTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAAGCTGCTCCGTGA
 20 TGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCC
 CCTGGCAAG

SEC ID 120 - S332121F02 murino cadena ligera variable
 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
 25 ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPRTFGGGTK
 LEIK

SEC ID 121 - S332121F02 murino cadena ligera variable (Secuencia de ADN)
 GACATCGTCCTGACCCAGAGCCCCGCCAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGGCC
 30 AGAGGGCCACAATCAGCTGCAGGGCCTCTGAGTCCGTGAGCATCCACGG
 CACCCACCTGATGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCCAAGC
 TGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGGAGAGCGGCGTGCCCGCTAGGTT
 CAGCGGAAGCGGCAGCGAGACCGACTTCACCCTGAACATCCACCCCGTG
 GAGGAGGAAGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGAGCATCGAGGACC
 35 CCAGGACCTTCGGCGGGGGCACCAAGCTCGAGATTAAGCGT

SEC ID 122 - S332121F02 quimérico cadena ligera
 MGWSCIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHL
 MHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAA
 40 TYFCQQSIEDPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
 FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHK
 VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEC ID 123 - S332121F02 quimérico cadena ligera (Secuencia de ADN)

ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGCGT
 GCACAGCGACATCGTCCTGACCCAGAGCCCCGCCAGCCTGGCCGTGAGC
 CTGGGCCAGAGGGGCCACAATCAGCTGCAGGGCCTCTGAGTCCGTGAGCA
 5 TCCACGGCACCCACCTGATGCACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCT
 CCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGGAGAGCGGCGTGCCCCG
 CTAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGAGACCGACTTCACCCTGAACATCCAC
 CCCGTGGAGGAGGAAGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGAGCATCG
 AGGACCCCAGGACCTTCGGCGGGGGCACCAAGCTCGAGATTAAGCGTAC
 10 GGTGGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTG
 AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCG
 GGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAAC
 AGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCC
 TGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGT
 15 GTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAG
 AGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEC ID 124 - S322110D07 murino cadena pesada variable

EVQLQQSGPELVKPGTSVKIPCKTSGYIFTDYSIDWVKQSHGKSLEWIGDIDP
 20 NYGDPIYNHKFKGKATLTVDRSSSTAYMELRSLTSEDVAVYFCARRATGTDW
 FAFWGQGTTLTVSS

SEC ID 125 - S322110D07 murino cadena pesada variable (Secuencia de ADN)

25 GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGAGCTGGTGAAACCCGGCACCA
 GCGTGAAGATCCCCTGCAAGACCTCTGGCTACATCTTCACCGACTACAGC
 ATCGACTGGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGTCTCTGGAGTGGATTGGGG
 ACATCGACCCCCAACTACGGCGACCCCATCTACAACCACAAGTTCAAGGGC
 AAGGCCACCCTGACCGTGGACAGGAGCAGCAGCACCGCCTACATGGAAC
 30 TCAGGAGCCTGACCAGCGAGGACACCGCCGTGTATTTTTCGCCCAGGAG
 GGCCACCGGCACTGATTGGTTCGCCTTCTGGGGCCAGGGGCACACTAGTG
 ACCGTGTCCAGC

SEC ID 126 - S322110D07 quimérico cadena pesada

35 EVQLQQSGPELVKPGTSVKIPCKTSGYIFTDYSIDWVKQSHGKSLEWIGDIDP
 NYGDPIYNHKFKGKATLTVDRSSSTAYMELRSLTSEDVAVYFCARRATGTDW
 FAFWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
 TKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 40 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 127 - S322110D07 quimérico cadena pesada (Secuencia de ADN)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGAGCTGGTGAAACCCGGCACCA
 GCGTGAAGATCCCCTGCAAGACCTCTGGCTACATCTTCACCGACTACAGC
 5 ATCGACTGGGTGAAGCAGAGCCACGGCAAGTCTCTGGAGTGGATTGGGG
 ACATCGACCCCAACTACGGCGACCCCATCTACAACCACAAGTTCAAGGGC
 AAGGCCACCCTGACCGTGGACAGGAGCAGCAGCACCGCCTACATGGAAC
 TCAGGAGCCTGACCAGCGAGGACACCGCCGTGTATTTTTGCGCCAGGAG
 GGCCACCGGCACTGATTGGTTCGCCTTCTGGGGCCAGGGCACACTAGTG
 10 ACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCC
 CCAGCAGCAAGAGCACCGAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
 GAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCC
 CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCC
 TGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCAC
 15 CCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
 ACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
 CTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCTG
 CCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTG
 TGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGT
 20 ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGA
 GCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCAC
 CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGC
 CCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCA
 GAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAA
 25 GAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACA
 TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGAC
 CACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGC
 TGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTC
 CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCC
 30 TGTCCCCTGGCAAG

SEC ID 128 - S322110D07 murino cadena ligera variable

DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYNNLAWYQQKQKSPQLLVYAATIL
 ADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSGDFGTYYCQHFHWGTPITFGAGTKLEL
 35 KR

SEC ID 129 - S322110D07 murino cadena ligera variable (Secuencia de ADN)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCGCTAGCCTCAGCGTGTCCGTCTGGCG
 AGACCGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCGAGAACATCTACAACAACCTG
 40 GCCTGGTATCAGCAGAAGCAGGGCAAAAGCCCCAGCTGCTGGTGTACG
 CCGCCACCATTCTGGCCGACGGCGTGCCAGCAGGTTCTCTGGAAGCGG
 CAGCGGCACCCAGTACAGCCTGAAGATCAACAGCCTGCAGAGCGGGGAC
 TTCGGCACCTACTACTGCCAGCACTTCTGGGGCACTCCCCTGACCTTCGG

AGCCGGCACCAAGCTGGAGCTGAAGCGT

SEC ID 130 - S322110D07 quimérico cadena ligera

DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYNNLAWYQQKQKSPQLLVYAATIL
 5 ADGVPSRFSGSGGTQYSLKINSLQSGDFGTYYCQHFHWGTPLTFGAGTKLEL
 KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
 SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
 GEC

10 SEC ID 131 - S322110D07 quimérico cadena ligera (Secuencia de ADN)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCGCTAGCCTCAGCGTGTCCGTCGGCG
 AGACCGTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCGAGAACATCTACAACAACCTG
 GCCTGGTATCAGCAGAAGCAGGGCAAAAGCCCCCAGCTGCTGGTGTACG
 CCGCCACCATTCTGGCCGACGGCGTGCCAGCAGGTTCTCTGGAAGCGG
 15 CAGCGGCACCCAGTACAGCCTGAAGATCAACAGCCTGCAGAGCGGGGAC
 TTCGGCACCTACTACTGCCAGCACTTCTGGGGCACTCCCCTGACCTTCGG
 AGCCGGCACCAAGCTGGAGCTGAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTG
 TTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGT
 GGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA
 20 AGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGA
 GCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTG
 AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCC
 ACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG
 C

25

SEC ID 132 – S332126E04 murino cadena pesada variable

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYWMHWVKQRPGQGLEWIGII
 HPNSGSTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGIYDYP
 FAYWGQGTLVTVSS

30

SEC ID 133 – S332126E04 murino cadena pesada variable (Secuencia de ADN)

CAGGTGCAGCTCCAGCAGCCCCGGAGCCGAAGTGGTGAAGCCCCGGAGCCA
 GCGTCAAAGTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
 35 ATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCA
 TCATCCACCCCAACAGCGGGAGCACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGAGC
 AAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGAGCAGCAGCACTGCCTACATGCAGCT
 GAGCAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCTGTGTACTACTGCGCCAGGGGC
 ATCTACGACTACCCCTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGT
 40 GTCCAGC

SEC ID 134 - S332126E04 Quimérico cadena pesada

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYWMHWVKQRPGQGLEWIGII

- HPNSGSTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGIYDYP
 FAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
 TKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 5 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW
 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- 10 SEC ID 135 - S332126E04 Quimérico cadena pesada (Secuencia de ADN)
 CAGGTGCAGCTCCAGCAGCCCGGAGCCGAAGTGGTGAAGCCCGGAGCCA
 GCGTCAAAGTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGG
 ATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCA
 TCATCCACCCCAACAGCGGGAGCACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGAGC
 15 AAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGAGCAGCAGCACTGCCTACATGCAGCT
 GAGCAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCTGTGTACTACTGCGCCAGGGGC
 ATCTACGACTACCCCTTCGCCTATTGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGT
 GTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGC
 AGCAAGAGCACCAAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAG
 20 GACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGA
 CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTA
 CAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAG
 ACCTACATCTGTAAAGTGAACCAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA
 GAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGC
 25 CCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTTCTTCCCCCCA
 AGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTG
 GTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGT
 GGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAG
 TACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA
 30 TTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGC
 CTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGA
 GCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACC
 AGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCC
 35 CCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACC
 GTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTGAGCTGCTCCGTGA
 TGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCC
 CCTGGCAAG
- 40 SEC ID 136 – S332126E04 murino cadena ligera variable
 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
 ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPYTFGGGTK
 LEIKR

SEC ID 137 – S332126E04 murino cadena ligera variable (Secuencia de ADN)
 GACATCGTGTGCTGACCCAGTCTCCCGCTAGCCTGGCCGTGTCTCTGGGCCA
 GAGGGCCACAATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTCAGCATTACGGC
 5 ACCCACCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCCAAGCT
 CCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGGAAAGCGGAGTGCCCGCCAGGTTC
 AGCGGCAGCGGCTCCGAGACCGACTTCACCCTGAACATCCACCCCGTGG
 AGGAGGAGGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGAGCATCGAGGACCC
 CTACACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGT

10

SEC ID 138 - S332126E04 Quimérico cadena ligera
 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
 ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPYTFGGGTK
 LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
 15 GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
 FNRGEC

SEC ID 139 - S332126E04 Quimérico cadena ligera (Secuencia de ADN)
 GACATCGTGTGCTGACCCAGTCTCCCGCTAGCCTGGCCGTGTCTCTGGGCCA
 20 GAGGGCCACAATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTCAGCATTACGGC
 ACCCACCTGATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCCAAGCT
 CCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGGAAAGCGGAGTGCCCGCCAGGTTC
 AGCGGCAGCGGCTCCGAGACCGACTTCACCCTGAACATCCACCCCGTGG
 AGGAGGAGGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGAGCATCGAGGACCC
 25 CTACACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCC
 GCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCG
 GCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGC
 CAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAG
 GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCA
 30 GCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC
 CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTC
 AACCGGGGCGAGTGC

SEC ID 140 – S336105A07 murino cadena pesada variable
 35 EVKLLQSGGGLVQPGGSLKLSAASGIDFSRYWMSWVRRAPGKGLEWIGEIN
 PDRSTINYAPSLKDKFIISRDNANTLYLQMSKVRSEDTALYYCAVFYYDYEGA
 MDYWGGQTSVTVSS

SEC ID 141 – S336105A07 murino cadena pesada variable (Secuencia de
 40 ADN)
 GAGGTGAAGCTTCTCCAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGAT
 CCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGAATCGATTTTAGTAGATACTGGA
 TGAGTTGGGTTCGGCGGGCTCCAGGGAAAGGACTAGAATGGATTGGAGA

AATTAATCCAGATAGGAGTACAATCAACTATGCACCATCTCTAAAGGATAAA
 TTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAAAATACGCTGTACCTGCAAATGAGC
 AAAGTGAGATCTGAGGACACAGCCCTTTATTACTGTGCAGTTTTCTACTAT
 GATTACGAGGGTGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGT
 5 CTCCTCA

SEC ID 142 - S336105A07 Quimérico cadena pesada
 EVKLLQSGGLVQPGGSLKLSCAASGIDFSRYWMSWVRRAPGKGLEWIGEIN
 PDRSTINYAPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDALYYCAVFYYDYEGA
 10 MDYWGGQTSVTVSSAKTTAPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
 TKVDKKVEPKSCDKHTCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
 15 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 143 - S336105A07 Quimérico cadena pesada (Secuencia de ADN)
 GAGGTGAAGCTTCTCCAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGAT
 20 CCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGAATCGATTTTAGTAGATACTGGA
 TGAGTTGGGTTCGGCGGGCTCCAGGGAAAGGACTAGAATGGATTGGAGA
 AATTAATCCAGATAGGAGTACAATCAACTATGCACCATCTCTAAAGGATAAA
 TTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAAAATACGCTGTACCTGCAAATGAGC
 AAAGTGAGATCTGAGGACACAGCCCTTTATTACTGTGCAGTTTTCTACTAT
 25 GATTACGAGGGTGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGT
 CTCCTCAGCCAAAACAACAGCCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCA
 GCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACC
 AGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACA
 30 GCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGAC
 CTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
 AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCC
 TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCACAAG
 CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGT
 35 GGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTG
 GACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT
 ACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAT
 TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCC
 TGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAG
 40 CCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCA
 GGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCC
 GTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCC
 CCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACC

GTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGA
TGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCC
CCTGGCAAG

- 5 SEC ID 144 – S336105A07 murino cadena ligera variable
DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSAS
YRFSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSFPFTFGSGTKLE
IKR

- SEQ ID 145 – S336105A07 murino cadena ligera variable (Secuencia de ADN)
10 GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGAC
AGGGTCAGCGTCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGATACTAATGTAGC
CTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTCGGC
ATCCTACCGGTTTCAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAG
15 AGTATTTCTGTCAGCAATATAACAGCTTTCCATTACGTTTCGGCTCGGGGA
CAAAGTTGGAAATAAAACGT

- SEC ID 146 - S336105A07 quimérico cadena ligera
DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSAS
YRFSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSFPFTFGSGTKLE
20 IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

- SEC ID 147 - S336105A07 quimérico cadena ligera (Secuencia de ADN)
GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGAC
25 AGGGTCAGCGTCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGATACTAATGTAGC
CTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTCGGC
ATCCTACCGGTTTCAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAG
AGTATTTCTGTCAGCAATATAACAGCTTTCCATTACGTTTCGGCTCGGGGA
30 CAAAGTTGGAAATAAAACGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTC
CCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTC
TGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGA
CAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGAC
AGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGG
35 CCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGG
CCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

- SEC ID 148 – S335115G01 murino cadena pesada variable
PVQLQQPGTELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGVI
40 DPSDSYTNYNQKFKGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARQVFDY
PMDYWGGGTSVTVSS

SEQID 149 – S335115G01 murino cadena pesada variable (Secuencia de ADN)

- CCGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGACTGAGCTGGTGAGGCCTGGGACTT
CAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGG
ATGCACTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAG
TGATTGATCCTTCTGATAGTTATACTAACTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAA
5 GGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCA
GCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGACAGGTG
TTTGACTATCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCC
TCA
- 10 SEC ID 150 - S335115G01 Quimérico cadena pesada
PVQLQQPGTELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSHWMHWVKQRPGQGLEWIGVI
DPSDSYTNYNQKFKGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARQVFDY
PMDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
15 NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- 20 SEC ID 151 - S335115G01 Quimérico cadena pesada (Secuencia de ADN)
CCGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGACTGAGCTGGTGAGGCCTGGGACTT
CAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCCACTGG
ATGCACTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAG
25 TGATTGATCCTTCTGATAGTTATACTAACTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAA
GGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCA
GCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGACAGGTG
TTTGACTATCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACACTAGTGACCGTGTCC
AGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCA
30 AGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTA
CTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC
GGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC
TGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTA
CATCTGTAACTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGG
35 TGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGC
CCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCT
AAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGT
GGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACA
40 ACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTG
GCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG
CCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCC
CCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGG

TGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTG
 GAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCC
 CTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTGAGCTGCTCCGTGATGC
 5 ACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCT
 GGCAAG

SEC ID 152 – S335115G01 murino cadena ligera variable
 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
 10 ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPWTFGGGT
 KLEIKR

SEC ID 153 – S335115G01 murino cadena ligera variable (Secuencia de ADN)
 GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAG
 15 AGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTCAGTATTCATGGTAC
 TCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCT
 CATCTATGCTGCATCCAACCTAGAATCTGGAGTCCCTGCCAGGTTGAGTG
 GCAGTGGGTCTGAGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAG
 GAGGATGCTGCAACCTATTTCTGTGAGCAAAGTATTGAGGATCCGTGGAC
 20 GTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGT

SEC ID 154 - S335115G01 Quimérico cadena ligera
 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
 ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPWTFGGGT
 25 KLEINRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
 SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
 SFNRGEC

SEC ID 155 - S335115G01 Quimérico cadena ligera (Secuencia de ADN)
 30 GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAG
 AGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTCAGTATTCATGGTAC
 TCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCT
 CATCTATGCTGCATCCAACCTAGAATCTGGAGTCCCTGCCAGGTTGAGTG
 GCAGTGGGTCTGAGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAG
 35 GAGGATGCTGCAACCTATTTCTGTGAGCAAAGTATTGAGGATCCGTGGAC
 GTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAATCGTACGGTGGCCGCCCCC
 AGCGTGTTGATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
 CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTG
 CAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCG
 40 TGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCT
 GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAG
 GTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
 GCGAGTGC

SEC ID 156 – S335122F05 murino cadena pesada variable
 QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGAIID
 PETGGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRSIYDYF
 5 DYWGQGTTTLTVSS

SEC ID 157 – S335122F05 murino cadena pesada variable (Secuencia de ADN)
 CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTT
 10 CAGTGACGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACATTTACTGACTATGAAA
 TGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGCT
 ATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAG
 GCCATACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCG
 CAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAAGATCGATTTA
 15 TGATTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTC
 A

SEC ID 158 - S335122F05 Quimérico cadena pesada
 QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGAIID
 20 PETGGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRSIYDYF
 DYWGQGTTTLTVSSAKTTPPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
 KVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 25 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID 159 - S335122F05 Quimérico cadena pesada (Secuencia de ADN)
 30 CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTT
 CAGTGACGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACATTTACTGACTATGAAA
 TGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGCT
 ATTGATCCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAG
 GCCATACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCG
 35 CAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAAGATCGATTTA
 TGATTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTC
 AGCCAAAACGACACCCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAG
 AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
 TCCCCGAACCGGTGACCGTGCTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGG
 40 CGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG
 AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACA
 TCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTG
 GAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCC

CCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAA
 GGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTG
 GATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
 GCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAA
 5 CAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGG
 CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
 CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCC
 CAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGT
 GTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTG
 10 GAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCC
 CTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTG
 GACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGC
 ACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCT
 GGCAAG

15 SEC ID 160 – S335122F05 murino cadena ligera variable
 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
 ASNLESGVPARFSGGGSETDFTLNIHPVEEEDGATYFCQQSIEYPRTFGGGTK
 LEINR

20 SEC ID 161 – S335122F05 murino cadena ligera variable (Secuencia de ADN)
 GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAG
 AGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTCAGTATTCATGGTAC
 TCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCT
 25 CATCTATGCTGCATCCAACCTAGAATCTGGAGTCCCTGCCAGGTTTCAGTG
 GCGGTGGGTCTGAGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAG
 GAGGATGGTGCAACCTATTTCTGTGAGCAAAGTATTGAGTATCCTCGGACG
 TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAATCGT

30 SEC ID 162 - S335122F05 Quimérico cadena ligera
 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
 ASNLESGVPARFSGGGSETDFTLNIHPVEEEDGATYFCQQSIEYPRTFGGGTK
 LEINRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
 GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
 35 FNRGEC

SEC ID 163 - S335122F05 Quimérico cadena ligera (Secuencia de ADN)
 GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAG
 AGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTCAGTATTCATGGTAC
 40 TCATTTAATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCT
 CATCTATGCTGCATCCAACCTAGAATCTGGAGTCCCTGCCAGGTTTCAGTG
 GCGGTGGGTCTGAGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAG
 GAGGATGGTGCAACCTATTTCTGTGAGCAAAGTATTGAGTATCCTCGGACG

TTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAATCGTACGGTGGCCGCCCCCA
 GCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGC
 CAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGC
 AGTGGAAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGT
 5 GACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG
 ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGG
 TGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGG
 CGAGTGC

10 SEC ID N°: 164 - S332121F02 CDRH1
 DYYNM

SEC ID N°: 165 - S332121F02 CDRH2
 VINPYNGGTDYNQKFG

15 SEC ID N°: 166 - S332121F02 CDRH3
 SVYDYPFDY

SEC ID N°: 167 - S332121F02 CDRL1
 20 RASESVSIHGTHLMH

SEC ID N°: 168 - S332121F02 CDRL2
 AASNLES

25 SEC ID N°: 169 - S332121F02 CDRL3
 QQSIEDPRT

SEC ID N°: 170 - S322110D07 CDRH1
 DYSID

30 SEC ID N°: 171 - S322110D07 CDRH2
 DIDPNYGDPIYNHKFKG

SEC ID N°: 172 - S322110D07 CDRH3
 35 RATGTDWFAF

SEC ID N°: 173 - S322110D07CDRL1
 RASENIYNNLA

40 SEC ID N°: 174 - S322110D07 CDRL2
 AATILAD

SEC ID N°: 175 - S322110D07 CDRL3

QHFWGTPLT

SEC ID N°: 176 - S332126E04CDRH1
NYWMH

5

SEC ID N°: 177 - S332126E04 CDRH2
IIHPNSGSTNYNEKFKS

10 SEC ID N°: 178 - S332126E04 CDRH3
GIYDYPFAY

SEC ID N°: 179 - S332126E04 CDRL1
RASESVSIHGTHLMH

15 SEC ID N°: 180 - S332126E04 CDRL2
AASNLES

20 SEC ID N°: 181 - S332126E04 CDRL3
QQSIEDPYT

SEC ID N°: 182 - S336105A07 CDRH1
RYWMS

25 SEC ID N°: 183 - S336105A07 CDRH2
EINPDRSTINYAPSLKD

SEC ID N°: 184 - S336105A07 CDRH3
FYYDYGAMDY

30 SEC ID N°: 185 - S336105A07 CDRL1
KASQNVDTNVA

35 SEC ID N°: 186 - S336105A07 CDRL2
SASYRFS

SEC ID N°: 187 - S336105A07 CDRL3
QQYNSFPFT

40 SEC ID N°: 188 - S335115G01 CDRH1
SYWMH

SEC ID N°: 189 - S335115G01 CDRH2
VIDPSDSYTNYNQKFKG

- SEC ID N°: 190 - S335115G01 CDRH3
QVFDYPMDY
- 5 SEC ID N°: 191 - S335115G01 CDRL1
RASESVSIHGTHLMH
- SEC ID N°: 192 - S335115G01 CDRL2
AASNLES
- 10 SEC ID N°: 193 - S335115G01 CDRL3
QQSIEDPWT
- SEC ID N°: 194 - S335122F05 CDRH1
- 15 DYEMH
- SEC ID N°: 195 - S335122F05 CDRH2
AIDPETGGTAYNQKFKG
- 20 SEC ID N°: 196 - S335122F05 CDRH3
SIYDYYFDY
- SEC ID N°: 197 - S335122F05 CDRL1
RASESVSIHGTHLMH
- 25 SEC ID N°: 198 - S335122F05 CDRL2
AASNLES
- SEC ID N°: 199 - S335122F05 CDRL3
- 30 QQSIEYPRT

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de unión a antígeno que se une específicamente a BCMA y que inhibe la unión de BAFFR y/o APRIL a BCMA siendo la proteína de unión a antígeno capaz de unirse a Fc γ RIIIA o siendo capaz de función efectora mediada por Fc γ RIIIA y siendo la proteína de unión a antígeno capaz de internalización.
2. Una proteína de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1 teniendo la proteína de unión a antígeno unión potenciada a Fc γ RIIIA o teniendo función efectora mediada por Fc γ RIIIA potenciada.
3. La proteína de unión a antígeno de la reivindicación 2 en la que el fragmento de unión de antígeno tiene función efectora ADCC potenciada.
4. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con cualquier reivindicación precedente siendo la proteína de unión a antígeno defucosilada.
5. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en la que el fragmento de unión a antígeno no se une a Taci.
6. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con cualquier reivindicación precedente comprendiendo la proteína de unión a antígeno CDRH3 de SEC ID N°: 3 o una variante de SEC ID N°: 3.
7. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 6 comprendiendo adicionalmente la proteína de unión a antígeno una o más de: CDRH1 de SEC ID N°:1, CDRH2: SEC ID N°: 2, CDRL1: SEC ID N°: 4, CDRL2:

SEC ID N°: 5 y/o CDRL3: SEC ID N°: 6.

8. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 7 comprendiendo la proteína de unión a antígeno:

- 5 i) CDRH3 como se expone en SEC ID N°: 3
- ii) CDRH1 como se expone en SEC ID N°: 1; y
- iii) CDRH2 como se expone en SEC ID N°: 2

9. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 8 comprendiendo la proteína de unión a antígeno:

- 10 i) CDRH3 como se expone en SEC ID N°: 3
- ii) CDRH1 como se expone en SEC ID N°: 1
- iii) CDRH2 como se expone en SEC ID N°: 2
- iv) CDRL1 como se expone en SEC ID N°: 4
- v) CDRL2 como se expone en SEC ID N°: 5; y
- 15 vi) CDRL3 como se expone en SEC ID N°: 6.

10. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende una región variable de cadena pesada codificada por una cualquiera de SEC ID N°: 23, SEC ID N°: 27 o SEC ID N°: 29.

20

11. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que comprende una región variable de cadena ligera codificada por una cualquiera de SEC ID N°: 31 o SEC ID N°: 33.

- 25 12. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 comprendiendo la proteína de unión a antígeno una región variable de cadena pesada codificada por SEC ID N°: 23 y una región variable de cadena ligera codificada por SEC ID N°: 31.

13. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 comprendiendo la proteína de unión a antígeno una cadena pesada codificada por SEC ID N°: 27 y una cadena ligera codificada por SEC ID N°: 31.

5

14. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, siendo la proteína de unión a antígeno un anticuerpo monoclonal humanizado.

10 15. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 14 en la que el anticuerpo es un isotipo IgG1.

16. La proteína de unión a antígeno que comprende las CDR de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 siendo la proteína de unión a antígeno un
15 fragmento que es un Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, diacuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, minianticuerpo, minicuerpo, VH aislado o VL aislado.

17. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con cualquier reivindicación precedente uniéndose adicionalmente la proteína de unión a antígeno a BCMA
20 de primate no humano.

18. La proteína de unión a antígeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y uniéndose la proteína de unión a antígeno con BCMA con una afinidad mayor de 150 pM.

25

19. Un inmunoconjugado que comprende la proteína de unión a antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un agente citotóxico.

20. El inmunoconjugado de la reivindicación 19 en el que la proteína de unión a antígeno está ligada al agente citotóxico mediante un engarce.
21. El inmunoconjugado de la reivindicación 19 ó 20 en el que el agente
5 citotóxico es una auristatina o una dolostatina.
22. El inmunoconjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21 en el que el agente citotóxico se selecciona de MMAE y MMAF.
- 10 23. El inmunoconjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22 en el que el agente citotóxico se une covalentemente a dicha proteína de unión a antígeno.
24. El inmunoconjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23 en el
15 que el dicho engarce es un engarce escindible.
25. El inmunoconjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23 en el que el dicho engarce es un engarce no escindible.
- 20 26. El inmunoconjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25 en el que el engarce se selecciona de 6-maleimidocaproílo (MC), maleimidopropanoílo (MP), valina-citrulina (val-cit), alanina-fenilalanina (ala-phe), p-aminobenciloxicarbonilo (PAB), N-Succinimidil 4-(2-piridiltio)pentanoato (SPP), N-succinimidil 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1 carboxilato (SMCC), y
25 N-Succinimidil (4-yodo-acetil) aminobenzoato (SIAB).
27. El inmunoconjugado de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26 introduciéndose dicho inmunoconjugado en una célula tumoral cuando se pone

en contacto con una célula tumoral.

28. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión a antígeno o inmunoconjugado de acuerdo con cualquier reivindicación
5 precedente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29. Un procedimiento para tratar a un paciente humano aquejado de un trastorno o enfermedad inflamatoria comprendiendo dicho procedimiento la etapa de administrar la composición de la reivindicación 28.

10

30. Uso de la composición de la reivindicación 27 en el tratamiento de un paciente humano aquejado de un linfoma de linfocitos B tal como Mieloma Múltiple (MM) o Leucemia Linfocítica Crónica (CLL).

15 31. Una proteína de unión a antígeno o inmunoconjugado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento de un paciente humano aquejado de un linfoma de linfocitos B tal como Mieloma Múltiple (MM) o Leucemia Linfocítica Crónica (CLL).

20

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: C07K 16/28
(22) Fecha de solicitud: 19-11-13	(71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País	(72) Inventor(es): ALGATE, Paul; CLEGG, Stephanie Jane; CRAIGEN, Jennifer, L.; HAMBLIN, Paul Andrew; LEWIS, Alan Peter; PARMAR, Radha Shah; MAYES, Patrick y WATTAM, Trevor Anthony Kenneth.
61/490,732 27-05-11 US	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
61/647,196 15-05-12 US	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-12-13	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 26-12-12
Fecha de presentación de la solicitud: 24-05-12	No. publicación: WO 2012/163805 A1
No. de solicitud: PCT/EP2012/059762	
(54) Título:	"PROTEÍNAS DE UNIÓN A BCMA (CD269/TNFRSF17)"

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a proteínas de unión a antígeno y fragmentos de las mismas que se unen específicamente a Antígeno de Maduración de Linfocitos B (BCMA), particularmente BCMA humano (hBCMA) y que inhiben la unión de BAFF y APRIL con el receptor de BCMA. Se desvelan adicionalmente composiciones farmacéuticas, exploración y procedimientos de tratamientos médico.

Sector: Industria farmacéutica, específicamente proteínas de unión que se unen específicamente a antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) y en particular BCMA humano (hBCMA), composiciones farmacéuticas que los comprenden y métodos de preparación.

Figuras

Figura 1:

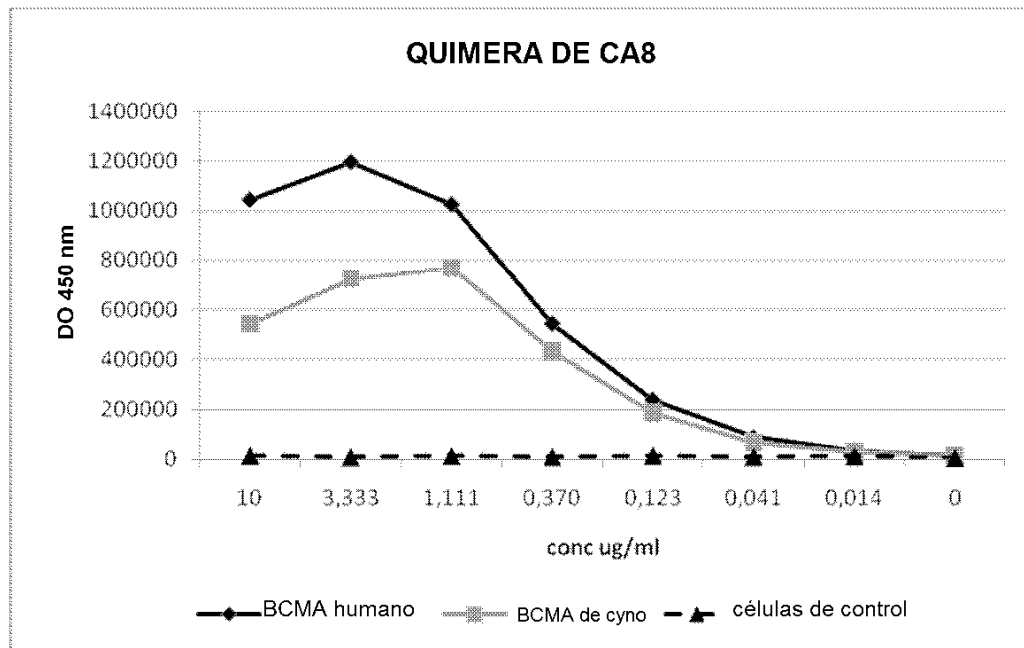


Figura 2:

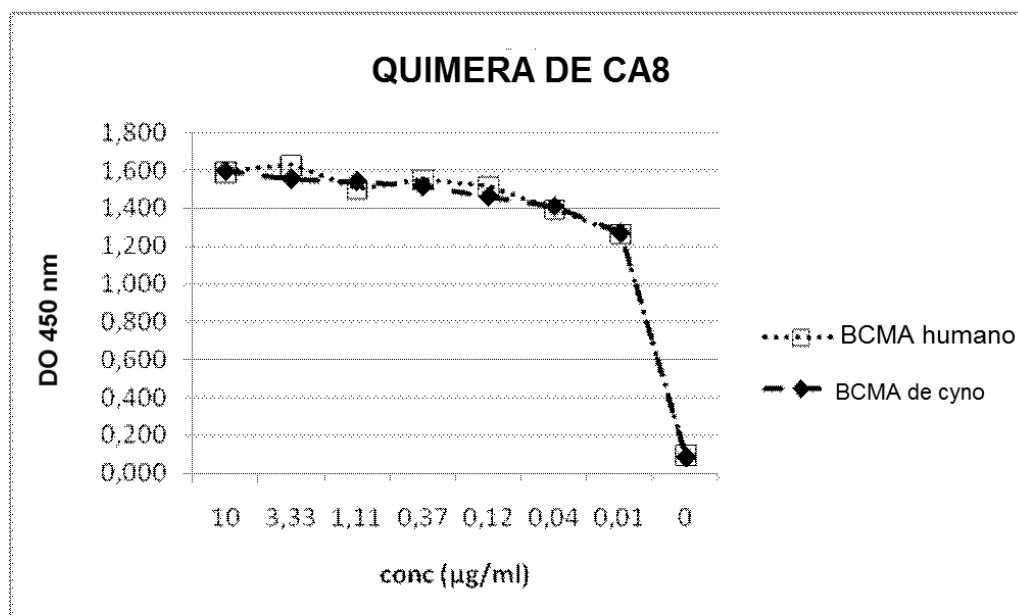


Figura 3:

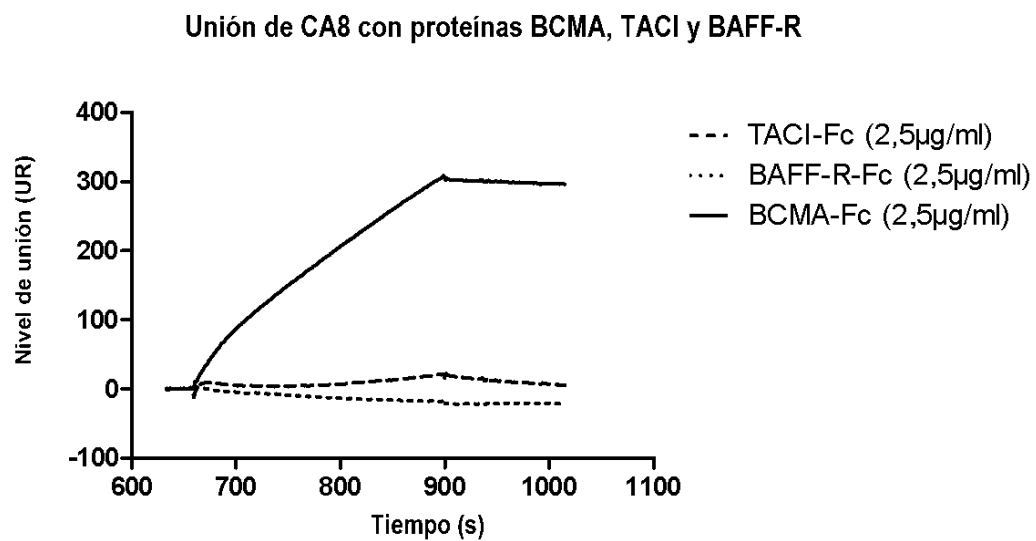


Figura 4:

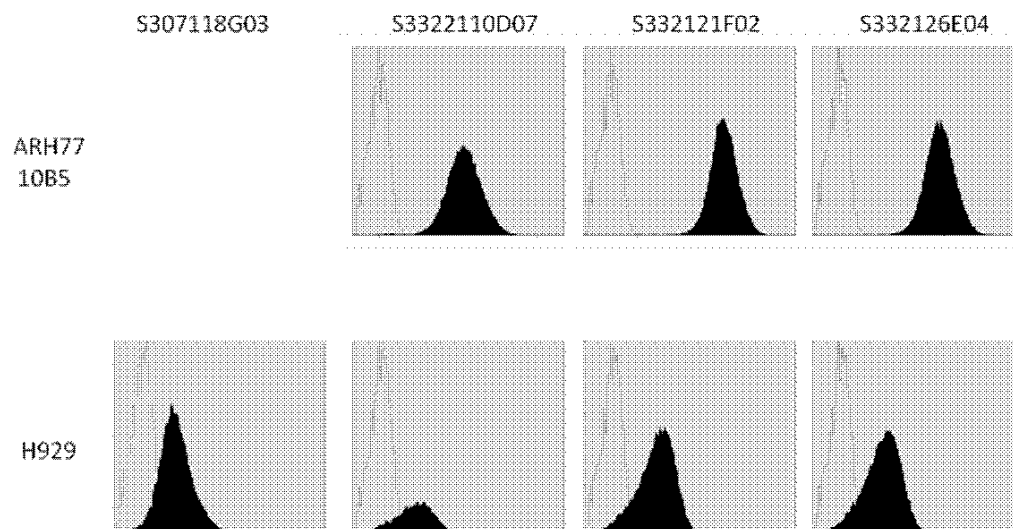


Figura 5:

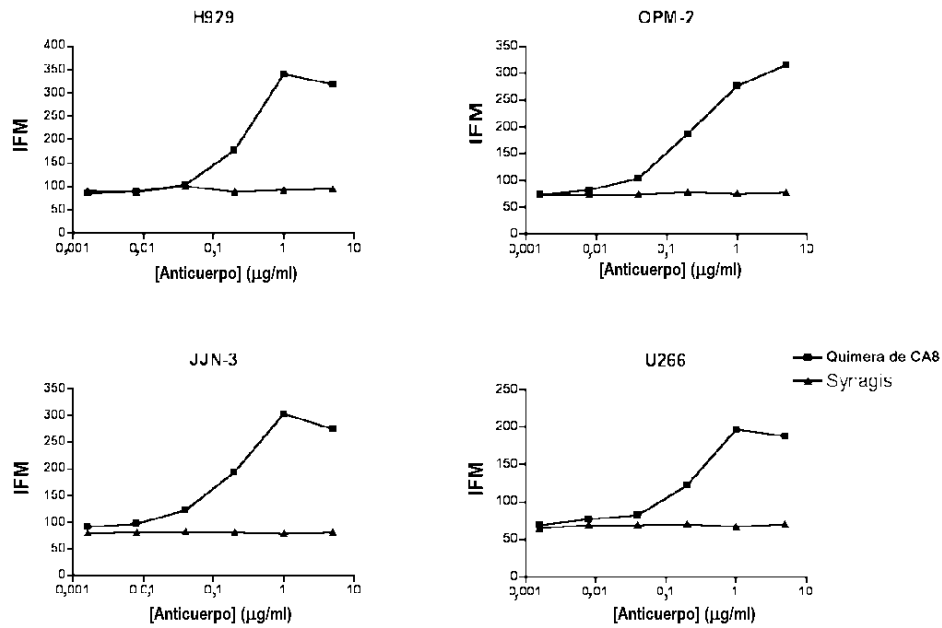
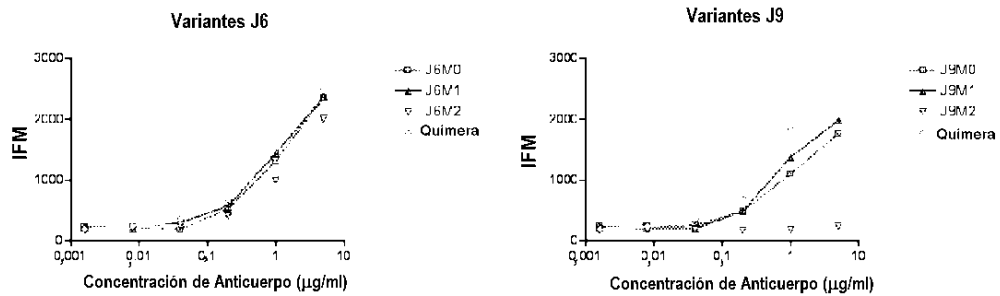


Figura 6:

A- Unión con células ARH-77 10B5



B- Unión con células H929

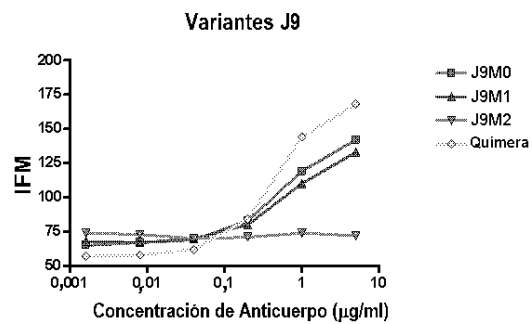
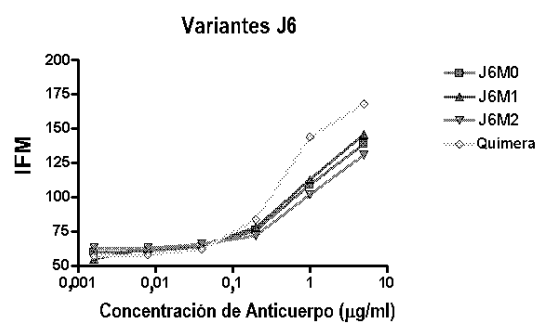
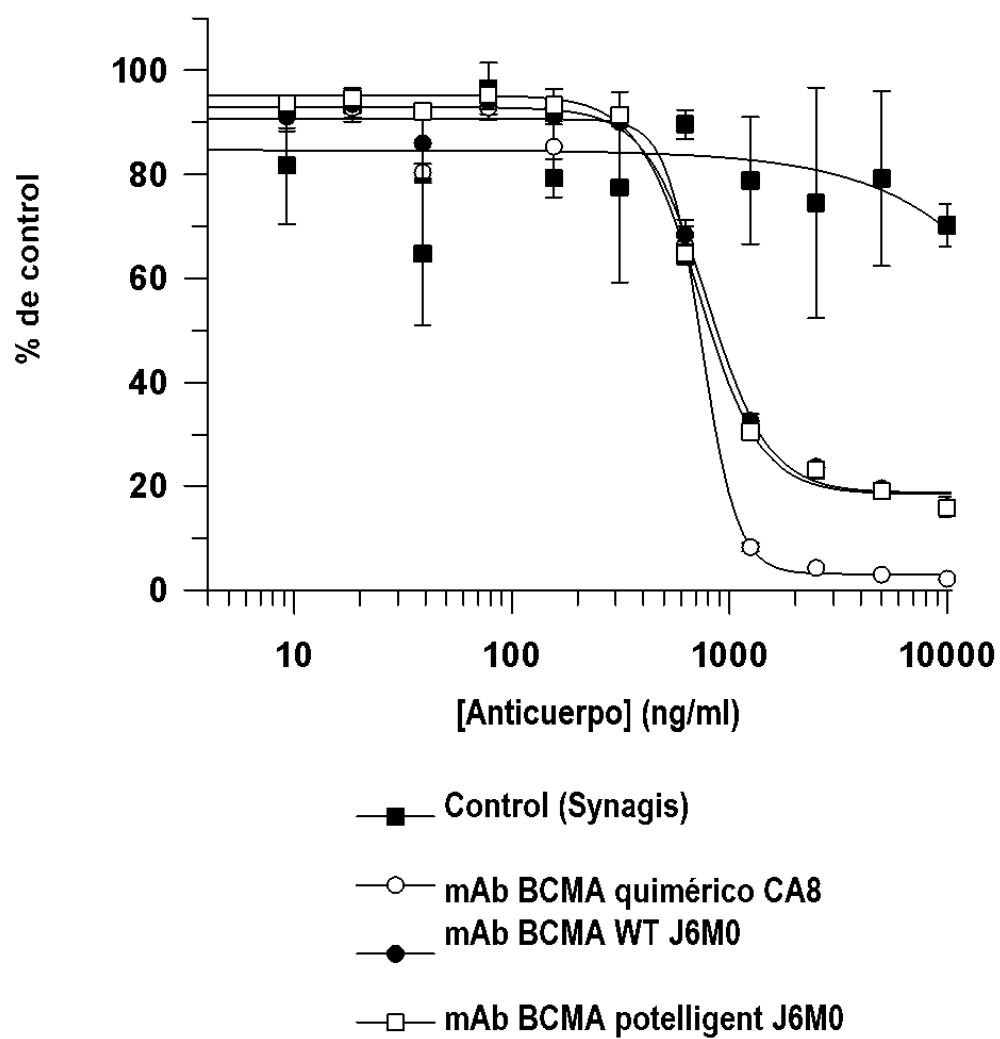
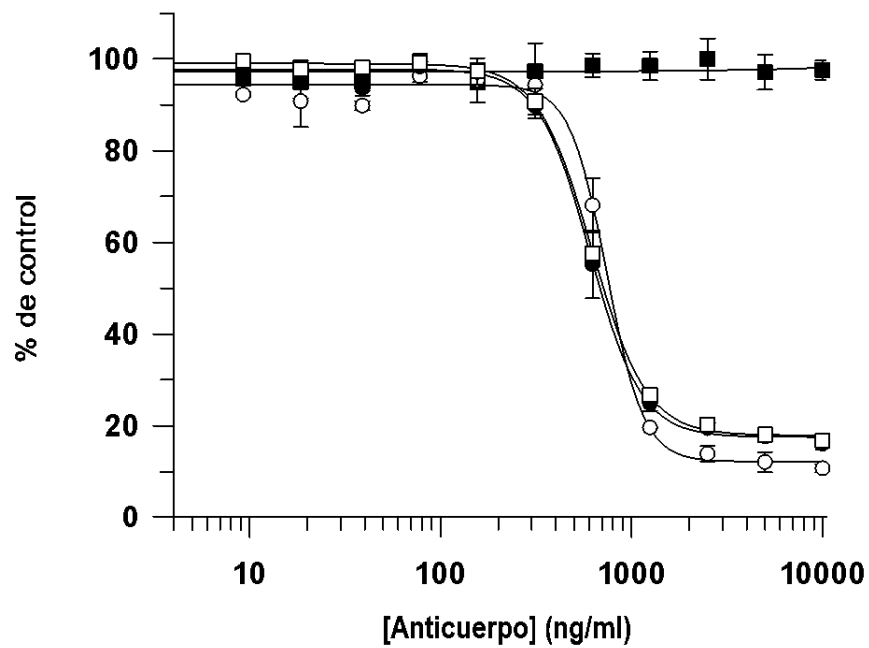


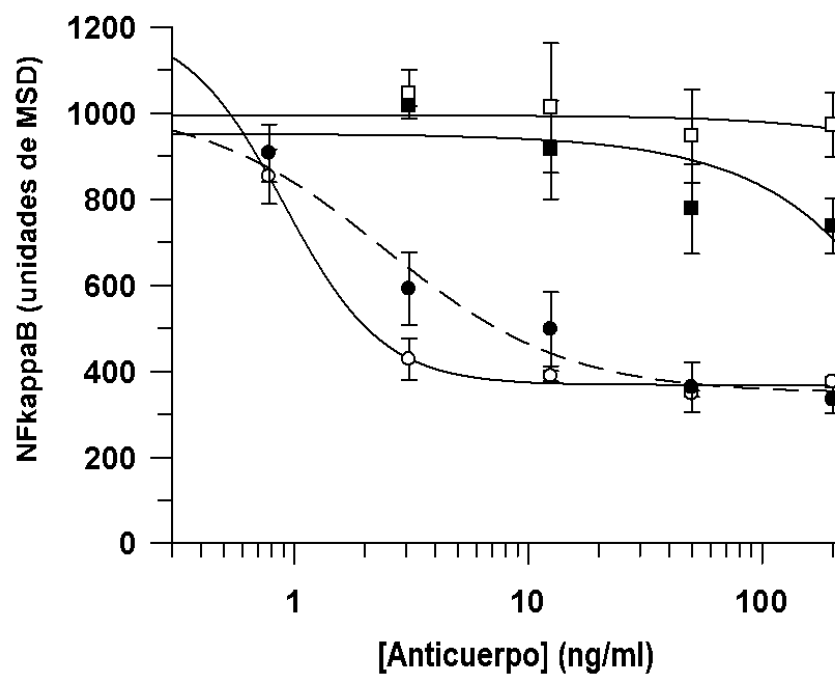
Figura 7:

(A)





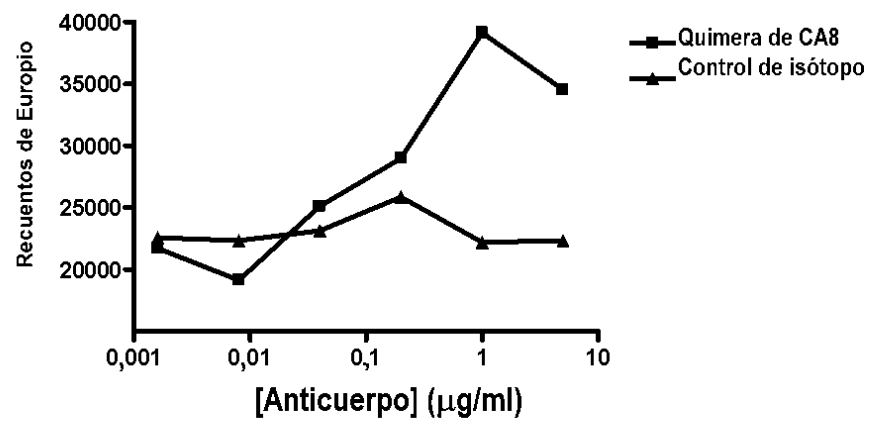
- Control (Synagis)
- mAb BCMA quimérico CA8
- mAb BCMA WT J6M0
- mAb BCMA potelligent J6M0



- mAb potelligent de control con BAFF
- mAb potelligent J6M0 con BAFF
- mAb potelligent de control con APRL
- mAb potelligent J6M0 con APRL

Figura 8:

(A)



(B)

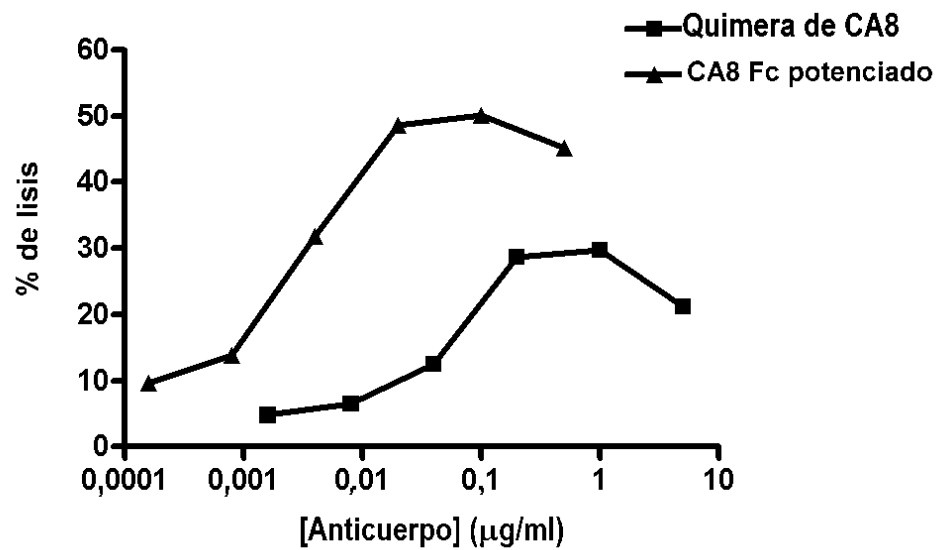


Figura 9:

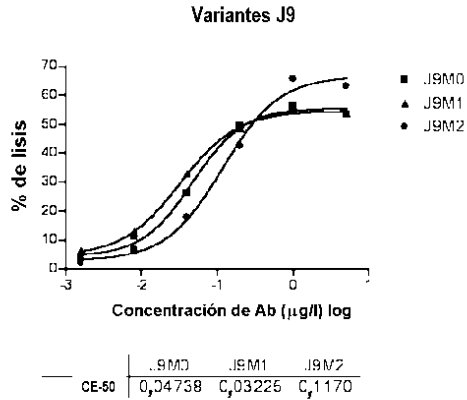
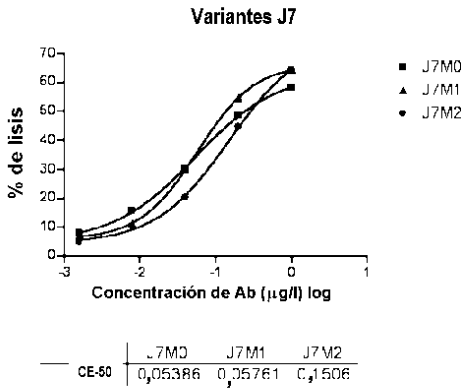
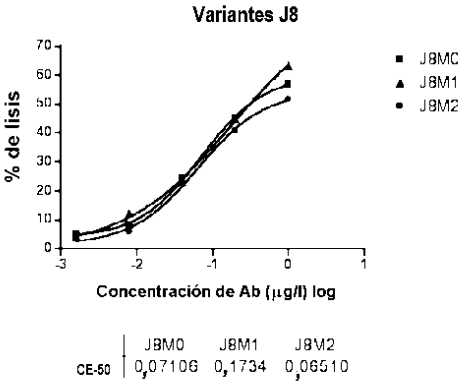
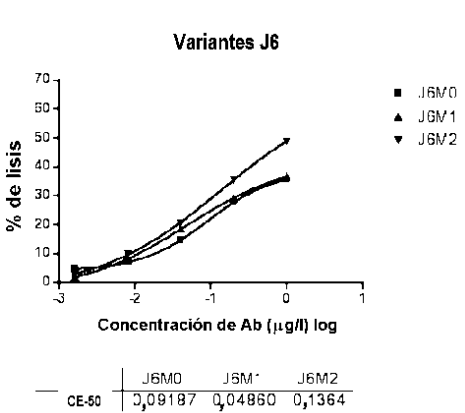
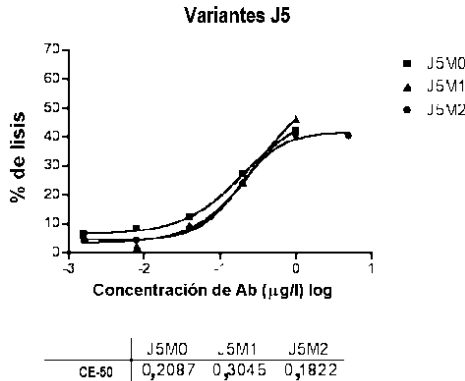
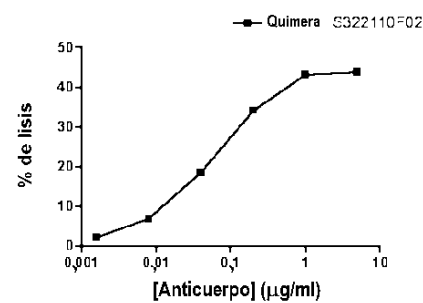
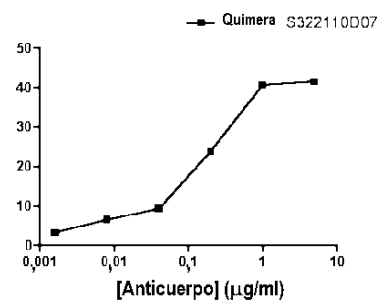


Figura 10:

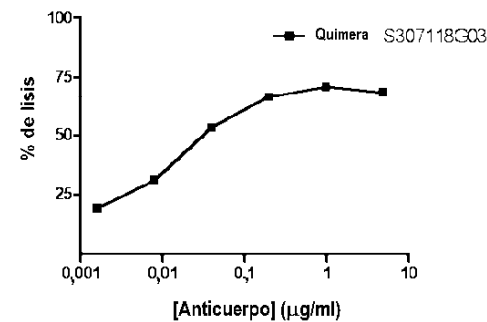
A



B



C



D

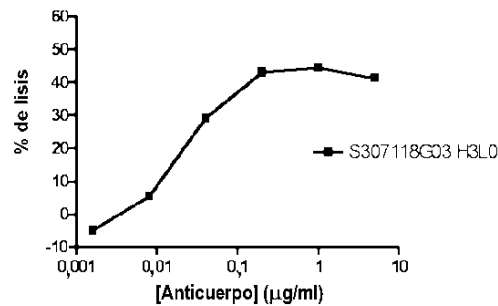


Figura 11:

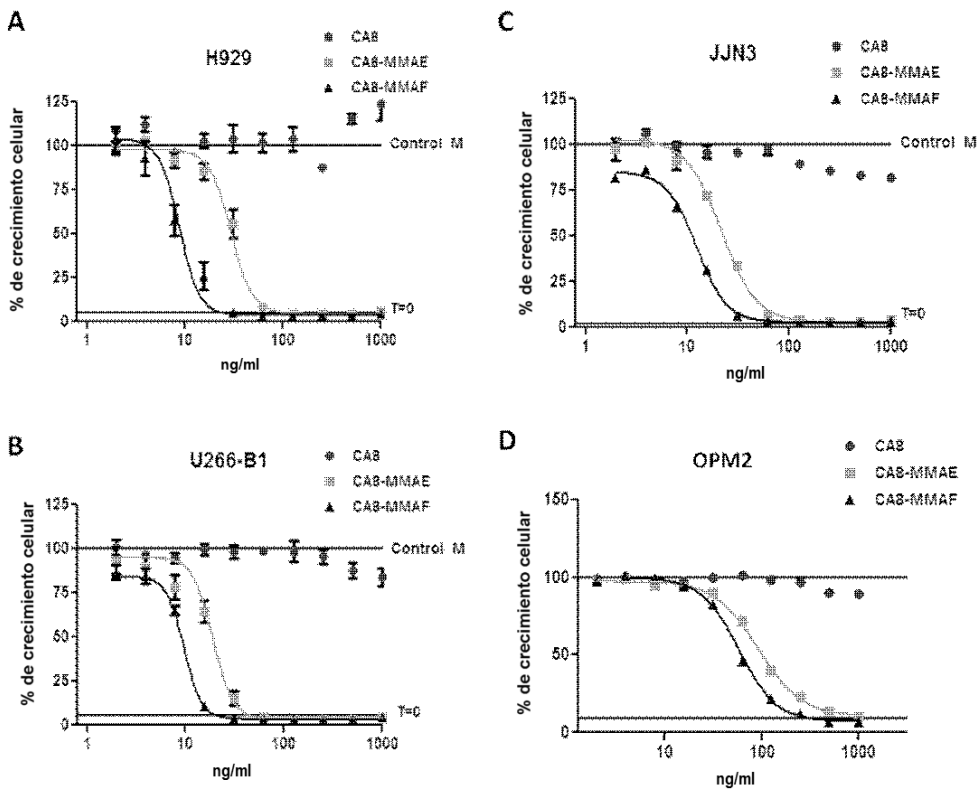


Figura 12:

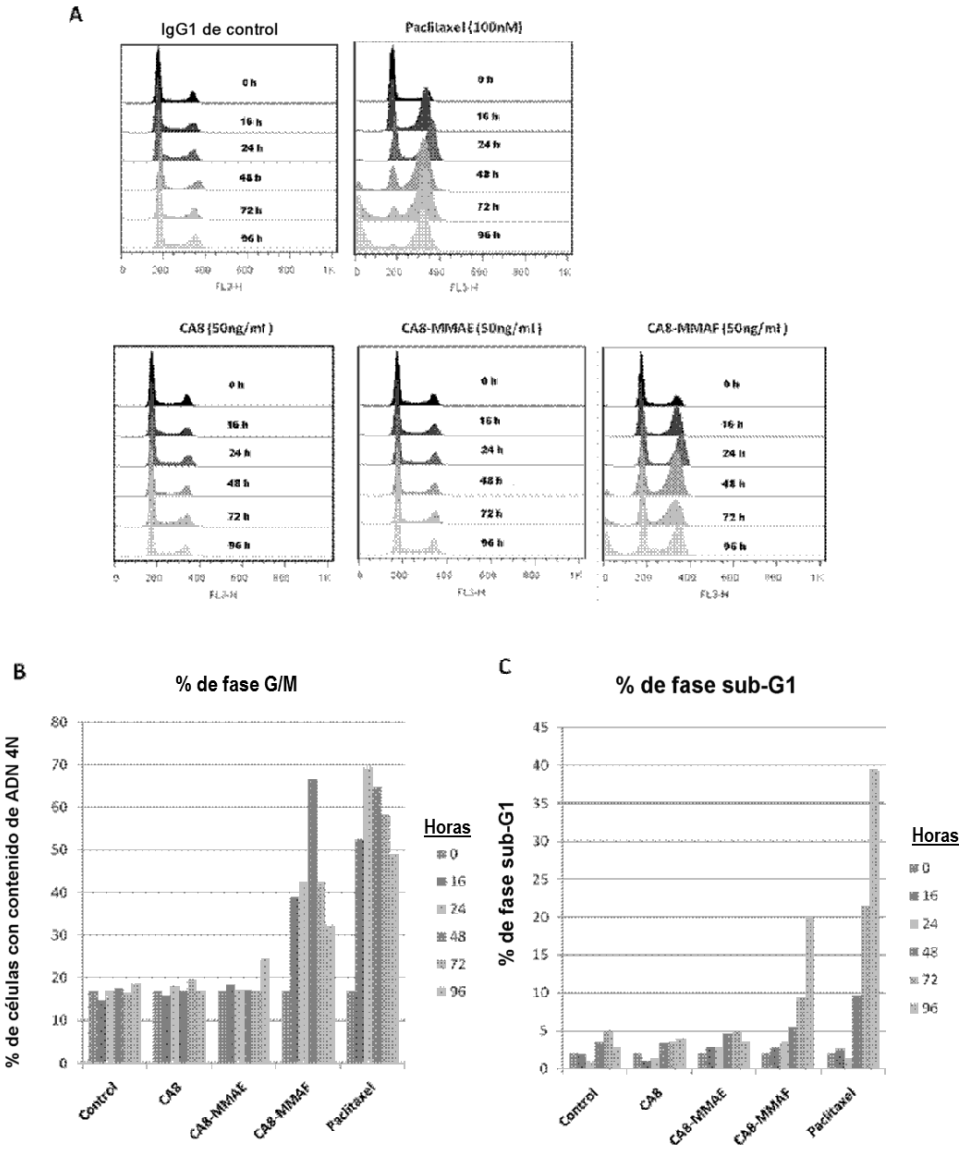


Figura 13:

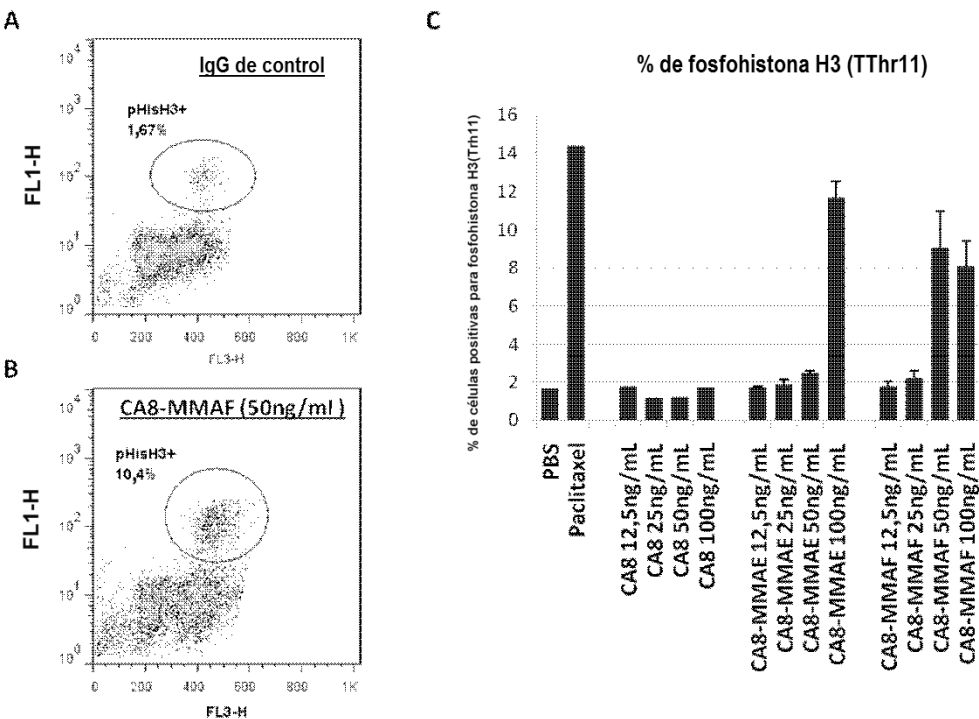


Figura 14:

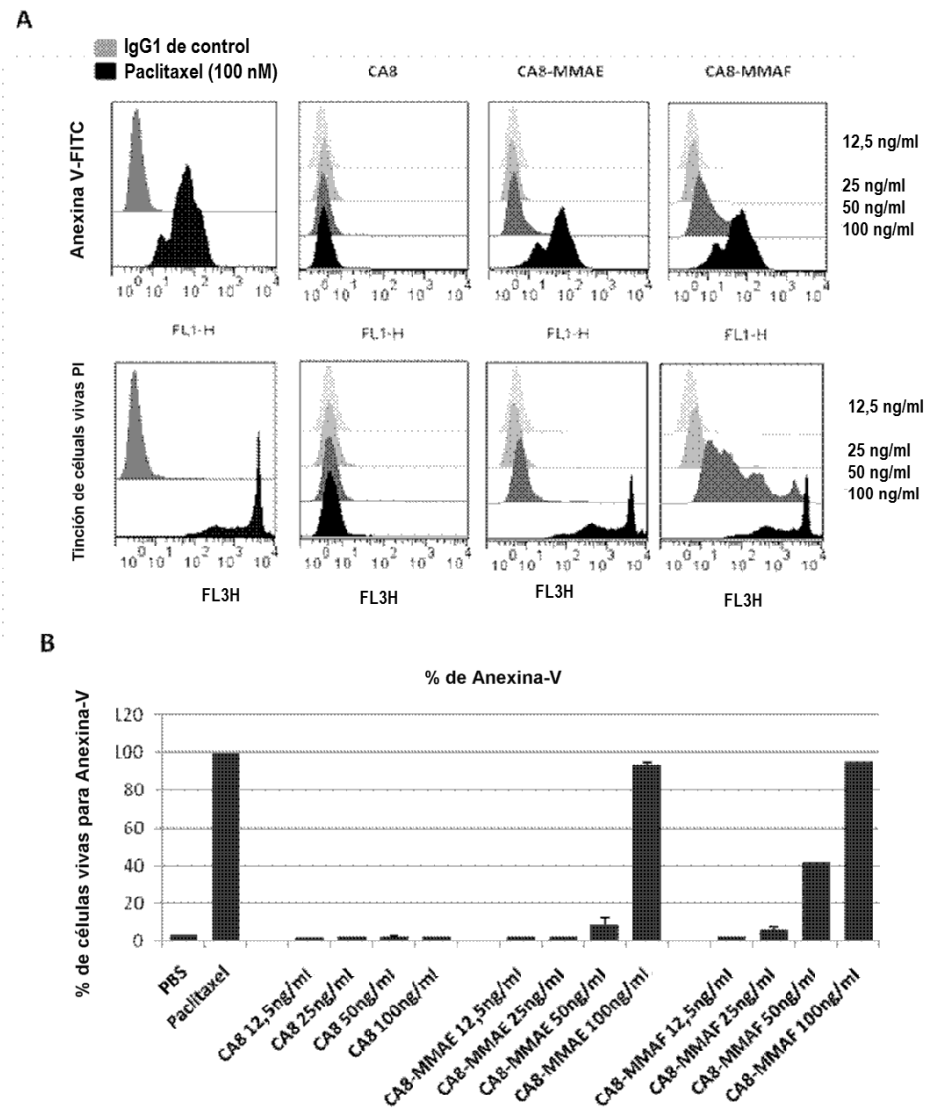


Figura 15:

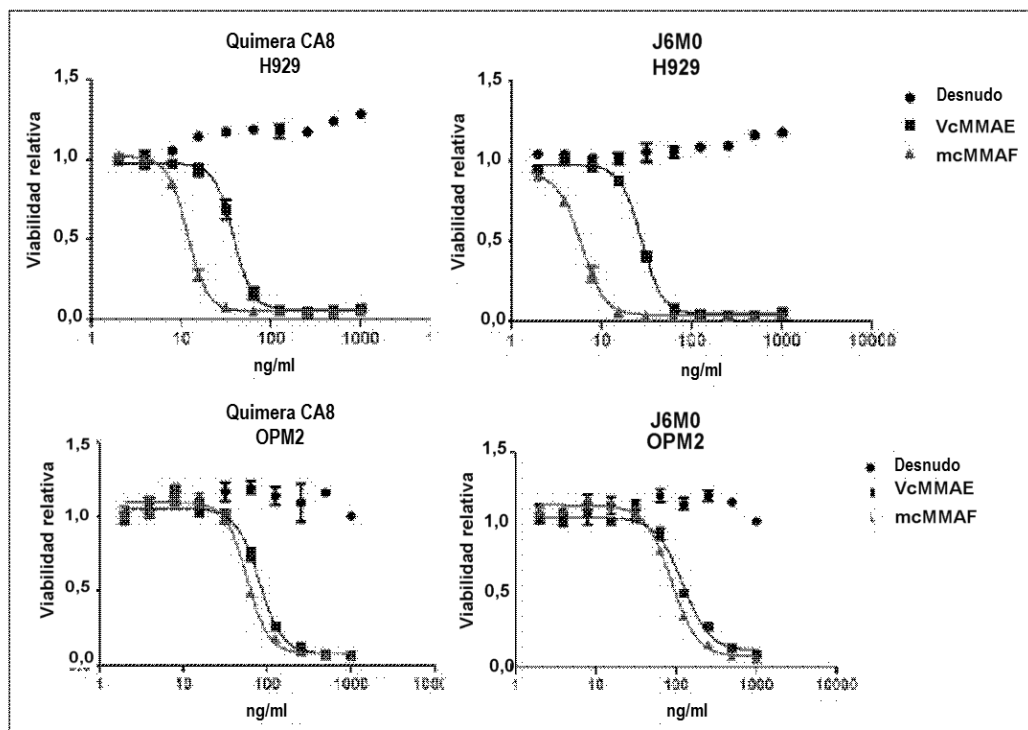


Figura 16:

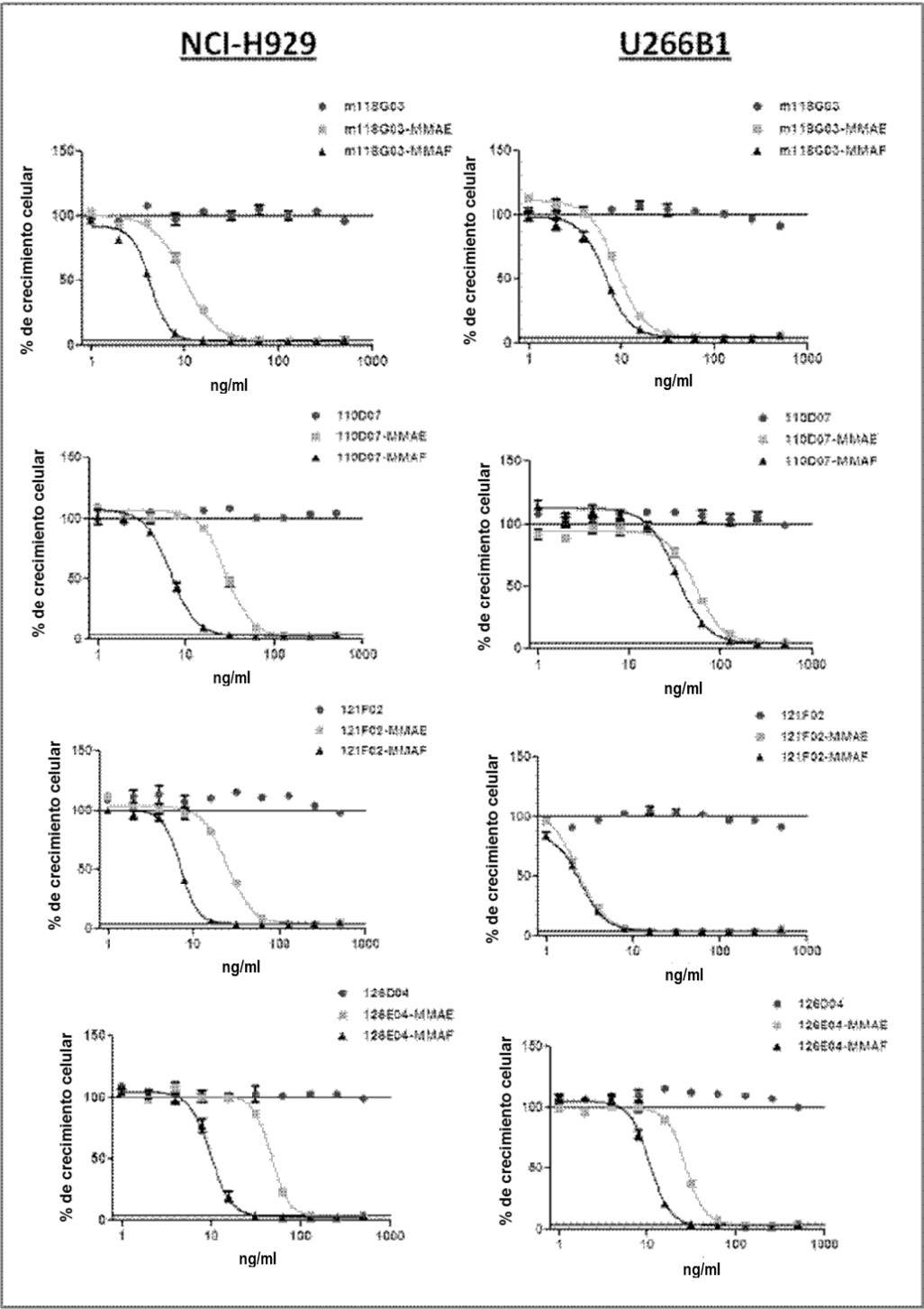


Figura 17:

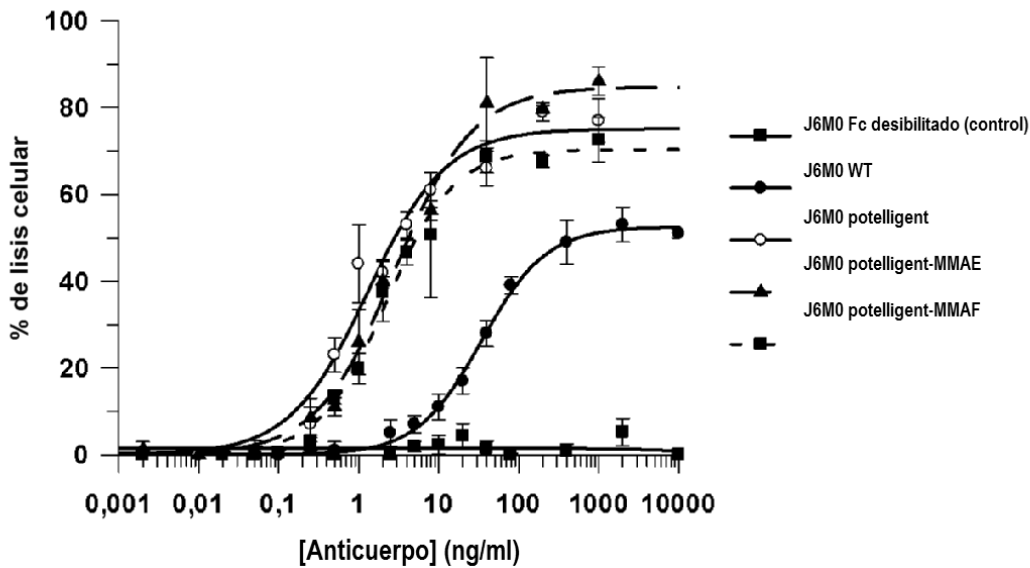


Figura 18:

A

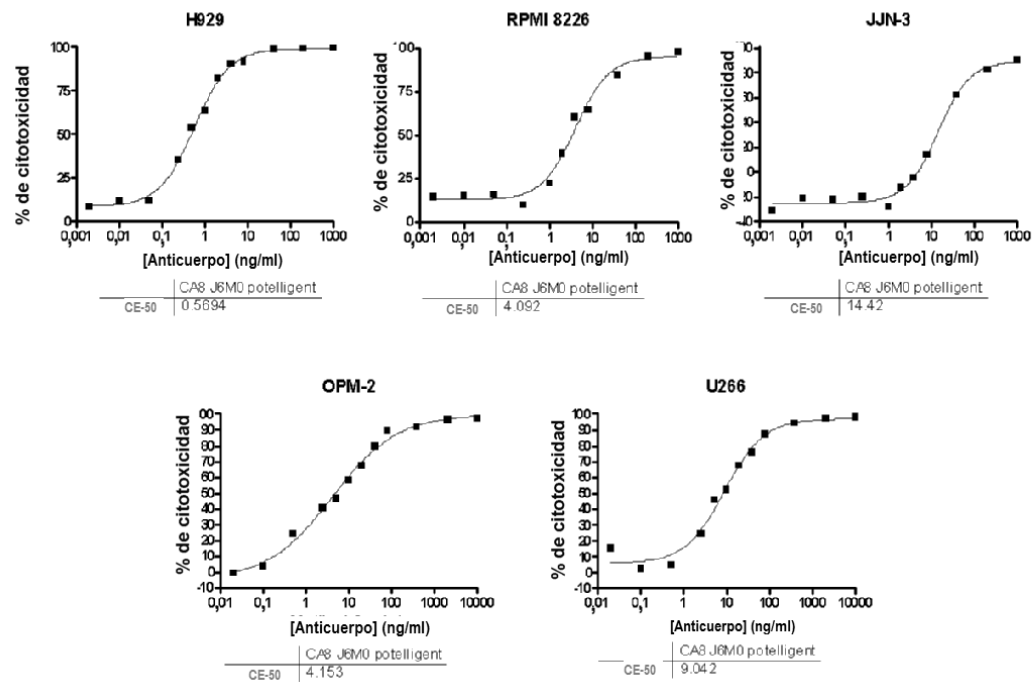


Figura 19:

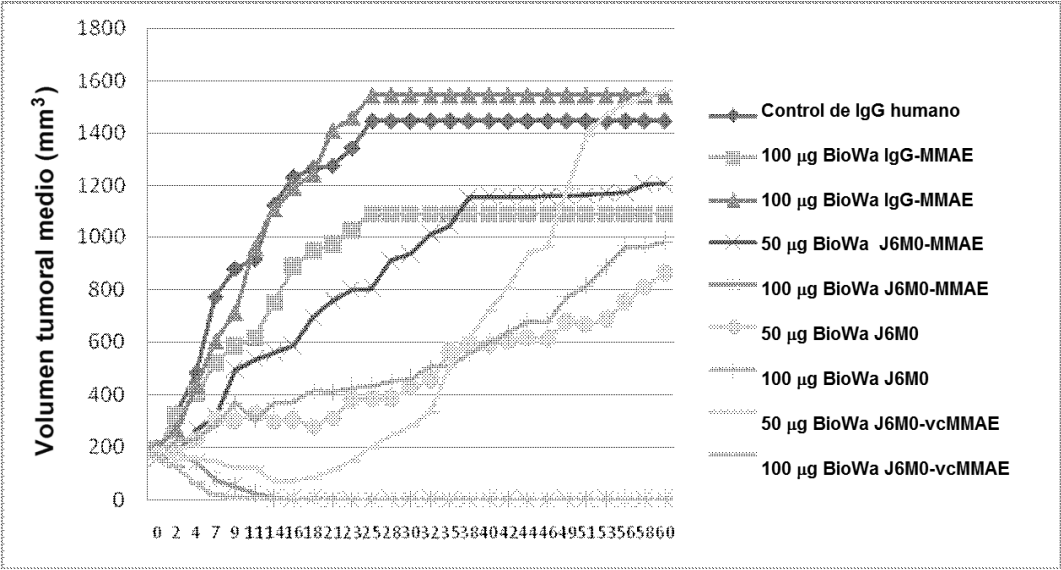
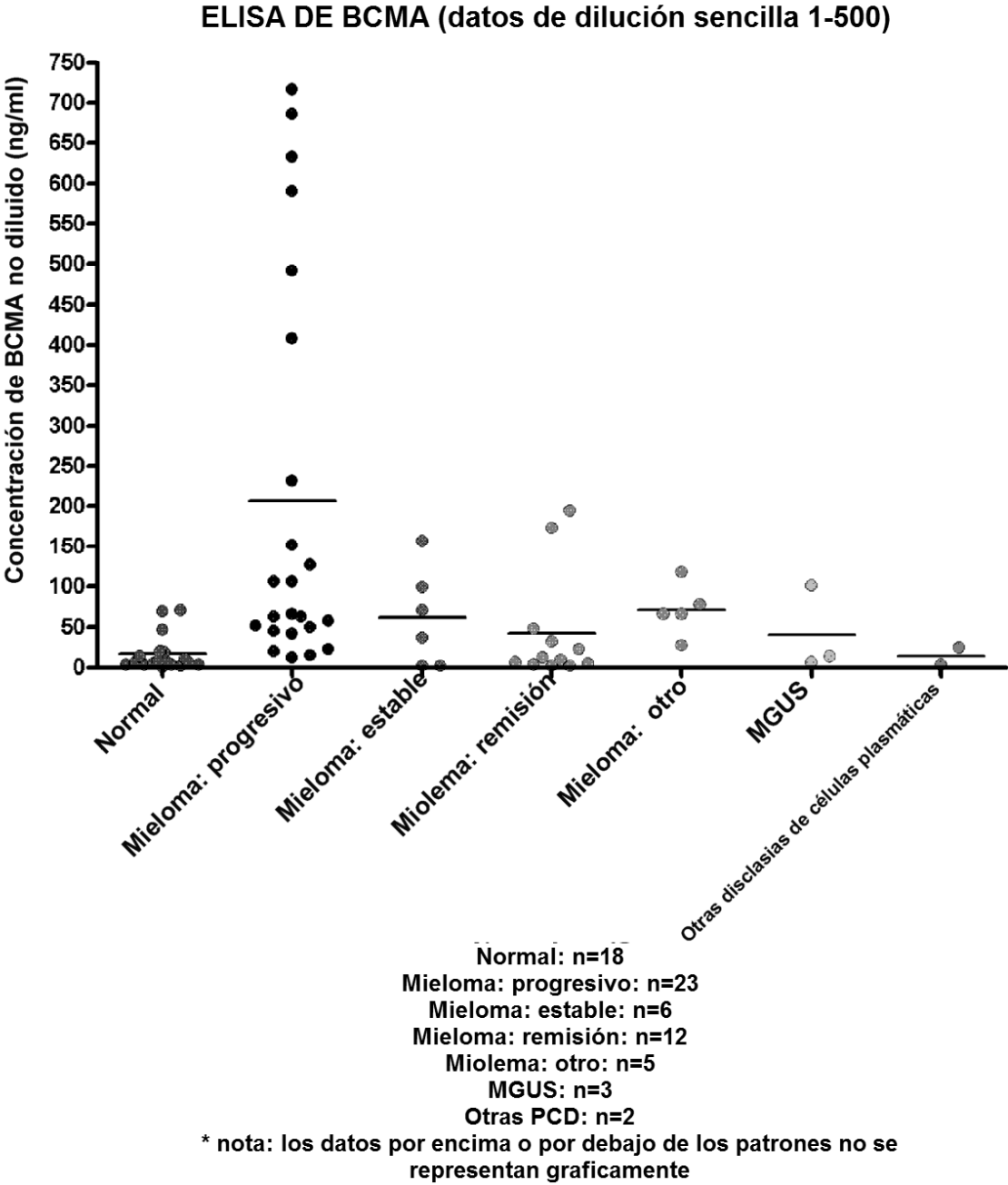


Figura 20:



From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

KERSHAW, Alison Lesley
GlaxoSmithKline
Global Patents (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 22 March 2013 (22.03.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference ALK/PB64476	
International application No. PCT/EP2012/059762	International filing date (day/month/year) 24 May 2012 (24.05.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No. +44 (0) 208 047 5000	
	Facsimile No. +44 (0) 208 047 6894	
	E-mail address cipukadmin@gsk.com	
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 GLAXO GROUP LIMITED 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No. +44 (0) 208 047 5000	
	Facsimile No. +44 (0) 208 047 6894	
	E-mail address cipukadmin@gsk.com ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

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

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CRAIGEN, Jennifer
 WATTAM, Trevor Anthony Kenneth
 PARMER, Radha Shah
 MAYES, Patrick
 HAMBLIN, Paul Andrew
 CLEGG, Stephanie
 ALGATE, Paul
 LEWIS, Alan Peter

<120> Proteínas de Unión a Antígeno

<130> PB64476

<150> us 61/490732

<151> 2011-05-27

<160> 199

<170> FastSEQ para windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 1

Asn Tyr Trp Met His

1

5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 2

Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 3

Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn

1

5

10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 4

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 5
Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 6
Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 7
<211> 121
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 7
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 363
<212> ADN
<213> mus musculus

<400> 8
gaggtgcagc tgcagcagag cggcgccgtg ctggccaggc ccggagctag cgtgaagatg 60
agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaaacagagg 120
ccgggccagg gactggagtg gatcgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccaagctg accgccgtga cctcaaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgac caacgaggac agcgccgtct attactgcac caggggccc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaat tggggccagg gaacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

<210> 9
<211> 108

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 9

```

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

```

<210> 10

<211> 324

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 10

```

gatatccagc tgacccagac cacaagcagc ctgagcgcct ccctggggcga cagggtgacc 60
attagctgca gcgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
gacggcaccg tggagctcgt gatctactac acctccaacc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
aggttctctg gcagcggcag cggcacccgac tacagcctga ccatcggcta tctggagccc 240
gaggacgtcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tgccctggac cttcggcgga 300
ggctctaagc tggagattaa gcgt                                     324

```

<210> 11

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 11

```

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

```

<210> 12

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 12

```

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc

```

<210> 13

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 13

```

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

```

<210> 14

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 14

```

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcga caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc

```

<210> 15

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 15

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

<210> 16

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 16

caggtgcagc	tggtccagag	cggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcagctc	cgtgaaagtg	60
agctgcaagg	ccagcggcta	caccttcacc	aactactgga	tgcactgggt	gaggcaggcc	120
cccggacagg	gcctggagtg	gatgggcgcc	acctacaggg	gccacagcga	cacctactac	180
aaccagaagt	tcaagggccg	ggtgaccatc	accgccgaca	agagcaccag	caccgcctac	240
atggaactga	gcagcctcag	gagcgaggac	accgctgtgt	attactgcac	cagggggcgcc	300
atctacaacg	gctacgacgt	gctggacaac	tggggccagg	gcacactagt	gaccgtgtcc	360
agc						363

<210> 17

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 17

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

115

120

<210> 18
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 18
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

<210> 19
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 19
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 20
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 20
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatcggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

<210> 21
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 21
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 22
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 22
 cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagt gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc

<210> 23
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 23
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

487049.TXT

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	Ala	Ile	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Asn	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								

<210> 24
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 24
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcggcgg cacccttcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggcccgc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaaggggccg ggtgaccatc accgcccaga agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcccgc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

<210> 25
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

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

<210> 26
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 26
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60

487049.TXT

```

agctgcaagg ccagcgggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

```

<210> 27
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

```

<400> 27
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20          25          30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35          40          45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50          55          60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100          105          110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120

```

<210> 28
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

```

<400> 28
caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcgggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

```

<210> 29
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

```

<400> 29
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

```

487049.TXT

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

```
<210> 30
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400>	30						
cagggtgcagc	tgggtccagag	cggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcagctc	cgtgaaagtg	60	
agctgcaagg	gcagcggcta	caccttcacc	aactactgga	tgcactgggt	gaggcaggcc	120	
cccggacagg	gcctggagtg	gatcggcgcc	acctacaggg	gccacagcga	cacctactac	180	
aaccagaagt	tcaagggccg	ggcgaccctc	accgccgaca	cgagcaccag	caccgcctac	240	
atggaactga	gcagcctcag	gagcgaaggac	accgctgtgt	attactgcac	caggggcgcc	300	
atctacgacg	gctacgacgt	gctggacaac	tggggccagg	gcacactagt	gaccgtgtcc	360	
agc						363	

```
<210> 31
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 31																
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
1				5					10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	
			20					25					30			
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
		35					40					45				
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Asn	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	
	50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Arg	Lys	Leu	Pro	Trp	
				85					90					95		
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg					
			100					105								

```
<210> 32
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

$\langle 220 \rangle$

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 32

```

gacatccaga tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga caggggtgacc 60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat ttcaccctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt                                     324

```

<210> 33

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 33

```

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

```

<210> 34

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 34

```

gacatccaga tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga caggggtgacc 60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt                                     324

```

<210> 35

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 35

```

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

```

487049.TXT

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

<210> 36
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 36
 gacatccagc tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcca caggggtgacc 60
 attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actgggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccgagctggg gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc 180
 aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324

<210> 37
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> homo sapiens

<400> 37
 Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
 1 5 10 15
 Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
 20 25 30
 Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
 35 40 45
 Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
 50 55 60
 Val Lys Gly Thr Asn Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Pro
 65 70 75 80
 Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 85 90 95
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 100 105 110
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp
 115 120 125
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 130 135 140
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 145 150 155 160
 Ser Thr Tyr Arg Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 165 170 175
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 180 185 190
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 195 200 205
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 210 215 220

487049.TXT

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 225 230 235 240
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 245 250 255
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 260 265 270
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 275 280 285
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 290 295 300
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 305 310

<210> 38
 <211> 930
 <212> ADN
 <213> homo sapiens

<400> 38
 atgccgctgc tgctactgct gcccctgctg tgggcagggg cgctagctat gctgcagatg 60
 gccggccagt gcagccagaa cgagtacttc gacagcctgc tgcacgcctg catccccctgc 120
 cagctgagat gcagcagcaa cacacctcct ctgacctgcc agagatactg caacgccagc 180
 gtgaccaaca gcggtgaagg caccaactcc ggagagaacc tgtacttcca aggggatccc 240
 aaatcttggtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 300
 ccgtcagttc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctc 360
 gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 420
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 480
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 540
 gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 600
 aaagccaaag ggcagccccg agagccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 660
 ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 720
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 780
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 840
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 900
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 930

<210> 39
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> homo sapiens

<400> 39
 Met Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
 1 5 10 15
 Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His
 20 25 30
 Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu
 35 40 45
 Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys Gly
 50 55 60
 Thr Asn Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Pro Lys Ser Cys
 65 70 75 80
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 85 90 95
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 100 105 110
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 115 120 125
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 130 135 140
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 145 150 155 160

487049.TXT

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 165 170 175
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 180 185 190
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 195 200 205
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 210 215 220
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Ile Ala Val Glu
 225 230 235 240
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 245 250 255
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 260 265 270
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 275 280 285
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 290 295 300
 Pro Gly Lys
 305

<210> 40
 <211> 921
 <212> ADN
 <213> homo sapiens

<400> 40
 atgccgctgc tgctactgct gcccctgctg tgggcagggg cgctagctat ggccggccag 60
 tgcagccaga acgagtactt cgacagcctg ctgcacgcct gcatcccctg ccagctgaga 120
 tgcagcagca acacacctcc tctgacctgc cagagatact gcaacgccag cgtgaccaac 180
 agcgtgaagg gcaccaactc cggagagaac ctgtacttcc aaggggatcc caaatcttgt 240
 gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctggggggg accgtcagtc 300
 ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcctgatct cccggacccc tgaggtcaca 360
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 420
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac 480
 cgtgtggtca gcgctctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 540
 tgcaagggtc ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 600
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 660
 aaccagggtc gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 720
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 780
 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaga agagcagggtg gcagcagggg 840
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 900
 ctctccctgt ctccgggtaa a 921

<210> 41
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> macaco cynomolgus

<400> 41
 Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
 1 5 10 15
 Met Ala Arg Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His
 20 25 30
 Asp Cys Lys Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Thr Pro Leu Thr
 35 40 45
 Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Met Thr Asn Ser Val Lys Gly Met
 50 55 60
 Asn Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Pro Lys Ser Cys Asp
 65 70 75 80
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 85 90 95

487049.TXT

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 100 105 110
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 115 120 125
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 130 135 140
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 145 150 155 160
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 165 170 175
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 180 185 190
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 210 215 220
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 225 230 235 240
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 245 250 255
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 260 265 270
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 275 280 285
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 290 295 300
 Gly Lys
 305

<210> 42
 <211> 918
 <212> ADN
 <213> macaco cynomolgus

<400> 42
 atgccgctgc tgctactgct gcccctgctg tgggcagggg cgctagctat ggccagacag 60
 tgcagccaga acgagtactt cgacagcctg ctgcacgact gcaagccctg ccagctgaga 120
 tgcagcagca cacctcctct gacctgccag agatactgca acgccagcat gaccaacagc 180
 gtgaaggggca tgaactccgg agagaacctg tacttccaag gggatcccaa atcttgtgac 240
 aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 300
 ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 360
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggtg cgtggacggc 420
 gtggagggtgc ataattgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 480
 gtgggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 540
 aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 600
 cagccccgag agccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 660
 cagggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtg 720
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 780
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggc gcaggggaac 840
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 900
 tccctgtctc cgggtaaa 918

<210> 43
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 43
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

487049.TXT

1	Ser	Val	Lys	Val	5	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	10	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	15	Asn	Tyr
				20						25						30			
Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met				
		35					40												
Gly	Ala	Thr	Tyr	Arg	Gly	His	Ser	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe				
	50					55					60								
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr				
65					70					75									
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90										
Ala	Arg	Gly	Ala	Ile	Tyr	Asn	Gly	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Asn	Trp	Gly				
			100					105											
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser				
		115					120					125							
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala				
	130					135					140								
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val				
145					150					155									
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala				
				165					170										
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val				
			180					185											
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His				
		195					200												
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys				
	210					215					220								
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly				
225					230					235									
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met				
				245					250										
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His				
			260					265											
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val				
		275					280					285							
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr				
	290					295					300								
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly				
305					310					315									
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile				
				325					330										
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val				
			340					345											
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser				
		355					360					365							
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu				
	370					375					380								
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro				
385					390					395									
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val				
				405					410										
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met				
			420					425											
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser				
		435					440												
Pro	Gly	Lys																	
	450																		

<210> 44

<211> 1353

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 44

```

cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccc gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccagga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgtgaagt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtga agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

```

<210> 45

<211> 451

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 45

```

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

```

487049.TXT

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

<210> 46
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 46
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcgccagca ccaagggcc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
 ggcggcacag ccgccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccga gcagcagcct gggcaccagc 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
 ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
 tggtagctgg acggcggtga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtag 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtctaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgggtga agggcttcta ccccagcgac 1140

487049.TXT

```
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353
```

<210> 47

<211> 451

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 47

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20     25     30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35     40     45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50     55     60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100    105    110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115    120    125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130    135    140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145    150    155    160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165    170    175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180    185    190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195    200    205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210    215    220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225    230    235    240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245    250    255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260    265    270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275    280    285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290    295    300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305    310    315    320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325    330    335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340    345    350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355    360    365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370    375    380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
```

487049.TXT

385					390					395				400
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
				405					410					415
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
			420					425					430	
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
		435					440					445		
Pro	Gly	Lys												
	450													

<210> 48
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 48

cagggtgcagc	tggtccagag	cgggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcagctc	cgtgaaagtg	60
agctgcaagg	ccagcggcta	caccttcacc	aactactgga	tgcactgggt	gaggcaggcc	120
cccggacagg	gcctggagtg	gatgggcgcc	acctacaggg	gccacagcga	cacctactac	180
aaccagaagt	tcaagggccg	ggtgaccatc	accgccgaca	agagcaccag	caccgcctac	240
atggaactga	gcagcctcag	gagcgaggac	accgctgtgt	attactgcac	cagggggcgcc	300
atctacaacg	gctacgacgt	gctggacaac	tggggccagg	gcacactagt	gaccgtgtcc	360
agcgccagca	ccaagggccc	cagcgtgttc	cccctggccc	ccagcagcaa	gagcaccagc	420
ggcgccacag	ccgccttggg	ctgcctgggt	aaggactact	tccccgaacc	ggtgaccgtg	480
tcctggaaca	gcggagccct	gaccagcggc	gtgcacacct	tccccgccgt	gctgcagagc	540
agcggcctgt	acagcctgag	cagcgtgggt	accgtgccca	gcagcagcct	gggcacccag	600
acctacatct	gtaacgtgaa	ccacaagccc	agcaacacca	aggtggacaa	gaaggtggag	660
cccaagagct	gtgacaagac	ccacacctgc	ccccctgcc	ctgcccccca	gctgctggga	720
ggccccagcg	tgttcctgtt	ccccccaag	ccctaaggaca	ccctgatgat	cagcagaacc	780
cccagagtg	cctgtgtggt	ggtggatgtg	agccacgagg	accctgaggt	gaagttcaac	840
tggtacgtgg	acggcgtgga	ggtgcacaat	gccaagacca	agcccaggga	ggagcagtac	900
aacagcacct	accgggtggt	gtccgtgctg	accgtgctgc	accaggattg	gctgaacggc	960
aaggagtaca	agtgtaaagt	gtccaacaag	gccctgcctg	cccctatcga	gaaaaccatc	1020
agcaaggcca	agggccagcc	cagagagccc	caggtgtaca	ccctgcccc	tagcagagat	1080
gagctgacca	agaaccaggt	gtccctgacc	tgccctgggt	agggccttcta	ccccagcgac	1140
atcgccgtgg	agtgggagag	caacggccag	cccagagaaca	actacaagac	cacccccct	1200
gtgctggaca	gcgatggcag	cttcttcctg	tacagcaagc	tgaccgtgga	caagagcaga	1260
tggcagcagg	gcaacgtgtt	cagctgctcc	gtgatgcacg	aggccctgca	caatcactac	1320
accagaaga	gcctgagcct	gtccccctggc	aag			1353

<210> 49
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 49

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

487049.TXT

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 95
 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 50

<211> 1353

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 50

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggccc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240

487049.TXT

```

atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgcccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggtg accgtgcccc gcagcagcct gggcaccacg 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctgtt cccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccagggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaagacca agcccagga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgtgaagt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgggtg agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtccccctggc aag 1353

```

<210> 51

<211> 451

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 51

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20     25     30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35     40     45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50     55     60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100    105    110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115    120    125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130    135    140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145    150    155    160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165    170    175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180    185    190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195    200    205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210    215    220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225    230    235    240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245    250    255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260    265    270

```

487049.TXT

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

<210> 52

<211> 1353

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 52

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatcggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgcccaga cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcgccagca ccaagggtccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
 ggcggcacag ccgccttggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcttggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccc gcagcagcct gggcaccagc 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
 ggccccagcg tgttcctgtt cccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
 tgggtacgtg acggcggtga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtag 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgggtga agggcttcta cccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
 acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

<210> 53

<211> 451

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 53

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 54
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 54
 cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaaggggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcgccagca ccaaggggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
 ggcggcacag ccgccttggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccc gcagcagcct gggcaccagc 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaagggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
 ggccccagcg tgttcctgtt cccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtag 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc cagggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgggtga agggcttcta ccccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 ttgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
 acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

<210> 55
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 55
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

[illegible]

```
<210> 56
<211> 1353
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400>	56						
caggtgcagc	tgggtccagag	cggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcagctc	cgtgaaagtg	60	
agctgcaagg	ccagcggcgg	caccttcagc	aactactgga	tgcactgggt	gaggcaggcc	120	
cccggacagg	gcctggagtg	gatggcgccc	acctacaggg	gccacagcga	cacctactac	180	
aaccgaagtg	tcaaggggccg	ggtgaccatc	accgccgaca	agagcaccag	caccgcctac	240	
atggaactga	gcagcctcag	gagcgaggac	accgctgtgt	attactgcgc	caggggcgcc	300	
atctacgacg	gctacgacgt	gctggacaac	tggggccagg	gcacactagt	gaccgtgtcc	360	
agcgccagca	ccaaggggccc	cagcgtgttc	ccccctggccc	ccagcagcaa	gagcaccagc	420	
ggcggcacag	ccgcccctggg	ctgcctgggt	aaggactact	tccccgaacc	ggtgaccgtg	480	
tcttggaaaca	gcggagccct	gaccagcggc	gtgcacacct	tccccgccgt	gctgcagagc	540	
agcggcctgt	acagcctgag	cagcgtgggt	accgtgccca	gcagcgcct	gggcaccagc	600	
acctacatct	gtaacgtgaa	ccacaagccc	agcaacacca	aggtggacaa	gaaggtggag	660	
cccgaagagct	gtgacaagag	ccacaactgc	ccccctggcc	ctgcccccga	gctgtcggga	720	
ggcccccagcg	tgttcctgttt	cccccccaag	cctaaggaca	ccctgatgat	cagcagaacc	780	

487049.TXT

```

ccccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccagggg ggagcagtag 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgtaaagg gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgggtga agggcttcta ccccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac ccccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtggt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

```

<210> 57

<211> 451

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 57

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20     25     30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35     40     45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50     55     60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100    105    110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115    120    125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130    135    140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145    150    155    160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165    170    175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180    185    190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195    200    205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210    215    220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225    230    235    240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245    250    255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260    265    270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275    280    285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290    295    300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305    310    315    320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325    330    335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

```

[illegible]

```
<210> 58
<211> 1353
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 58						
caggtgcagc	tggtccagag	cggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcagctc	cgtgaaagtg	60
agctgcaagg	ccagcggcta	caccttcacc	aactactgga	tgcactgggt	gaggcaggcc	120
cccggacagg	gcctggagtg	gatgggcgcc	acctacaggg	gccacagcga	cacctactac	180
aaccagaagt	tcaagggccg	ggtgaccata	accgcccaga	agagcaccag	caccgcctac	240
atggaactga	gcagcctcag	gagcgcaggac	accgctgtgt	attactgcgc	caggggcgcc	300
atctacgacg	gctacgacgt	gctggacaac	tggggccagg	gcacactagt	gaccgtgtcc	360
agcgccagca	ccaaggggccc	cagcgtgttc	cccctggccc	ccagcagcaa	gagcaccagc	420
ggcggcacag	ccgccctggg	ctgcctggtg	aaggactact	tccccgaacc	ggtgaccgtg	480
tcctggaaca	gcggagccct	gaccagcggc	gtgcacacct	tccccgccgt	gctgcagagc	540
agcggcctgt	acagcctgag	cagcgtggtg	accgtgcccc	gcagcagcct	gggcccacag	600
acctacatct	gtaacgtgaa	ccacaagccc	agcaaacacca	aggtggacaa	gaaggtggag	660
cccaagagct	gtgacaagac	ccacacctgc	ccccctggcc	ctgcccccca	gctgctggga	720
ggccccagcg	tgttcctgtt	cccccccaag	cctaaggaca	ccctgatgat	cagcagaacc	780
cccgaggtga	cctgtgtggt	ggtggatgtg	agccacgagg	accctgaggt	gaagttcaac	840
tggtacgtgg	acggcgtgga	ggtgcacaat	gccaagacca	agcccaggga	ggagcagtac	900
aacagcacct	accgggtggt	gtccgtgtcg	accgtgtctc	accaggattg	gctgaaccgc	960
aaggagtaca	agtgtaaagg	gtccaacagt	gccctgacct	ccctatcga	gaaaccatc	1020
agcaaggcca	agggccagcc	cagagagccc	caggtgtaca	ccctgcccc	tagcagagat	1080
gagctgacca	agaaccaggt	gtccctgacc	tgcttggtga	agggcttcta	ccccagcgac	1140
atcgccgtgg	agtgggagag	caacggccag	cccgagaaca	actacaagac	cacccccct	1200
gtgctggaag	gcgatggcag	cttcttctcg	tacagcaagc	tgaccgtgga	caagagcaga	1260
tggcagcagg	gcaacgtgtt	cagctgtctc	gtgatgcacg	aggccctgca	caatcactac	1320
accgaaagga	gcctgaqccct	gtccccctgc	aag			1353

```
<210> 59
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 59
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

487049.TXT

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 60

<211> 1353

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 60

```

cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaaggggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgcccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccga gcagcagcct gggcaccagg 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctgtt cccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccgagggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaagacca agcccaggga ggagcagtag 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccctgggtg agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtccccctggc aag 1353

```

<210> 61

<211> 451

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 61

```

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

```

487049.TXT

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

<210> 62

<211> 1353

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 62

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatcggcgcc acctacaggg gccacagcga caccctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgcccaga cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcgccagca ccaaggggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
 ggcggcacag ccgccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccc gcagcagcct gggcaccagc 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
 ggccccagcg tgttcctgtt cccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
 tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgggtga agggcttcta cccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320

accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag

1353

<210> 63

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 63

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

<210> 64

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 64

gacatccaga	tgacccagag	ccctagctca	ctgagcgcca	gcgtgggcca	cagggtgacc	60
attacctgct	ccgccagcca	ggacatcagc	aactaccta	actggtacca	gcagaagccc	120
ggcaaggccc	ccaagctgct	gatctactac	acctccaacc	tgactccgg	cgtgcccagc	180
aggttcagcg	gaagcggcag	cggcaccgat	ttcacctga	ccatctccag	cctgcagccc	240
gaggacttcg	ccacctacta	ctgccagcag	tacaggaagc	ttccctggac	tttcggccag	300
ggcaccaaac	tggagatcaa	gcgtacgggtg	gccgccccca	gcgtgttcac	cttccccccc	360
agcgatgagc	agctgaagag	cggcaccgcc	agcgtgggtg	gtctgctgaa	caacttctac	420
ccccgggagg	ccaaggtgca	gtggaagggtg	gacaatgccc	tgacagagcgg	caacagccag	480
gagagcgtga	ccgagcagga	cagcaaggac	tccacctaca	gcctgagcag	caccctgacc	540
ctgagcaagg	ccgactacga	gaagcacaag	gtgtacgcct	gtgaggtgac	ccaccagggc	600
ctgtccagcc	ccgtgaccaa	gagcttcaac	cggggcgagt	gc		642

<210> 65

<211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 65
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 66
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 66
 gacatccaga tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtagggcga cagggtgacc 60
 attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc 180
 aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcac cttccccccc 360
 agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
 ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 67
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 67

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

<210> 68

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 68

gacatccagc tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
 attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccgagctggt gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc 180
 aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac ttctggccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
 agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
 ccccgaggagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 69

<211> 115

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 69

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

487049.TXT

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

<210> 70
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 70
 gaggtccagt tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaagtgggt gaagcagagc 120
 catggaaaga gccttgagtg gattggagag atttacccta ataatgggtg tattacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaatggttac 300
 gagtttgttt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca 345

<210> 71
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 71	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Thr	Ala	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Leu	Gly
1					5				10					15		
	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30			
	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Asp	Gly	Thr	Val	Lys	Leu	Leu	Ile
			35					40					45			
	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Ser	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
			50				55					60				
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Pro
						70					75				80	
	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Lys	Leu	Pro	Trp
					85				90						95	
	Thr	Phe	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg					
			100					105								

<210> 72
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 72
 gatattccaga tgacacagac tgcattcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
 atcagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
 gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240
 gaagatatgg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa acgg

<210> 73

<211> 445

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 73

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	Lys	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Tyr	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Ile	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Asn	Gly	Tyr	Glu	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ala	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
		115					120					125			
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
	130					135					140				
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala
145					150					155					160
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
				165					170					175	
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
			180					185					190		
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
		195					200						205		
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
225					230					235					240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
				245					250					255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
			260					265					270		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
		275					280					285			
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
	290					295					300				
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305					310					315					320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
				325					330					335	
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
			340					345					350		
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
		355					360					365			
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
	370					375					380				
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385					390					395					400
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
			405						410					415	

487049.TXT

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 74
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 74
 gaggtccagt tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggccttc agtgaagata 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaagtgggt gaagcagagc 120
 catggaaaga gccttgagtg gattggagag atttatccta ataatgggtg tattacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaatgggtac 300
 ggttttgttt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgcagccaa aacaacagcc 360
 cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcggcac agccgccctg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttcctg 720
 tccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccagggtga caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggcctt taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
 ctgtcccctg gcaag 1335

<210> 75
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 75
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

487049.TXT

```

      115      120      125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
      130      135      140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145      150      155      160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
      165      170      175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
      180      185      190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
      195      200      205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      210

```

<210> 76
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

```

<400> 76
gatatccaga tgacacagac tgcattcctc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gtgcaagtca gggcatttagc aattatttaa actgggtatca gcagaaacca 120
gatggaaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240
gaagatatgg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggac gttcgggtgga 300
ggcaccaagc tggagctgaa acgtacgggtg gccgccccca gcgtgttcac cttccccccc 360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

```

<210> 77
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

```

<400> 77
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
  1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
      20      25      30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
      50      55      60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
      100      105      110
Val Ser Ser
      115

```

<210> 78
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 78
 caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcgg caccttcagc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagcag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

<210> 79
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 79
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 80
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 80
 caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ctagcggtca caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagcag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

<210> 81
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 81

```

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

```

<210> 82

<211> 345

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 82

```

cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ctagcggtca caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccggccagg gactggagtg gatgggagcag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgcccaga aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

```

<210> 83

<211> 115

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 83

```

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

```

115

<210> 84
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 84
 caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatagggcgag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcgag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

<210> 85
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 85
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asp Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 86
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 86
 caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatggggcgag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcgag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cgacggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

<210> 87

<211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 87
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 88
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 88
 caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagt gataggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
 gagttcgact attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

<210> 89
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 89
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
 85 90 95

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

<210> 90
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 90
 gacatccaga tgaccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcga caggggtgact 60
 atcacctgca gcgcctccca gggcatcagc aactacctga actgggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
 aggttctccg gcagcggcag cggaaccgac ttcaccctga ccattagcag cctccagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgccctggac cttcggccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324

<210> 91
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 91
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 92
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 92
 gacatccaga tgaccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcga caggggtgact 60
 atcacctgca gcgcctccca gggcatcagc aactacctga actgggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
 aggttctccg gcagcggcag cggaaccgac tacaccctga ccattagcag cctccagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgccctggac cttcggccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324

<210> 93
 <211> 5

<212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 93
 Asp Tyr Tyr Met Lys
 1 5

<210> 94
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 94
 Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 95
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 95
 Gly Tyr Glu Phe Val Tyr
 1 5

<210> 96
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 96
 Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 97
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 97
 Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser
 1 5

<210> 98
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 98
 Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp Thr
 1 5

<210> 99
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 99

Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 100

<211> 445

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 100

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	Lys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Tyr	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Ile	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75						80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Tyr	Glu	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
		115					120					125			
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
		130				135					140				
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala
145					150					155					160
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
			165						170					175	
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
			180					185					190		
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
		195					200					205			
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
225					230					235					240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
				245					250					255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
			260					265					270		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
		275					280					285			
Pro	Arg	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	
	290				295					300					
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305					310					315					320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
				325					330					335	
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
			340					345					350		

487049.TXT

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 101
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 101
 cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggctccag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ctagcgggcg cacccttcagc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggcgag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgcccaga aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgcccgtgt actactgcgc caggggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
 cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc aagagcacca gcggcgggcac agccgccctg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgccc cagcagcagc ctggggcacc agacctacat ctgtaacgtg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccctcg ccctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttcctg 720
 tccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa ccccgagggt gacctgtgtg 780
 gtgggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgttaag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggtctt taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
 ctgtcccctg gcaag 1335

<210> 102
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 102
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

487049.TXT

50	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	55	Ile	Thr	Ala	Asp	60	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	70	Leu	Arg	Ser	Glu	75	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85	Glu		Phe	Val	Tyr	Trp	90	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
	Ala	Arg	Gly	100	Tyr					105						110		
	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Ala	Pro
			115					120						125				
	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val		
		130					135						140					
	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala		
	145					150					155					160		
	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly		
				165						170					175			
	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	
				180					185					190				
	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys		
		195						200						205				
	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys		
		210					215						220					
	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu		
	225				230						235					240		
	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu		
				245						250					255			
	Val	Thr	Cys	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys			
				260				265					270					
	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys		
		275					280						285					
	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu		
		290					295					300						
	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys		
	305				310						315					320		
	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys		
				325						330					335			
	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser		
				340					345					350				
	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys		
			355					360					365					
	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln		
		370				375						380						
	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly		
	385				390						395					400		
	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln		
				405						410					415			
	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn		
			420						425					430				
	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys					
		435					440						445					

<210> 103

<211> 1335

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 103

caggtgcagc tgggtgcagag cggtgcagc gtgaagaagc ccggtccag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ctacgggcta cacttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccggccagg gactggagtg gatgggagc atctaccca acaacggggg catcacctac 180

487049.TXT

```

aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc aagagcacca gcggcgggcac agccgcccctg 420
ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
ctgaccagcg gcggtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttcctg 720
ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa ccccgagggt gacctgtgtg 780
gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
cccagagagc ccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcctggt gaagggtctt taccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgtggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtcccctg gcaag                                     1335

```

<210> 104

<211> 445

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 104

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20     25     30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35     40     45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50     55     60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100    105    110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115    120    125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130    135    140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145    150    155    160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165    170    175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180    185    190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195    200    205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210    215    220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225    230    235    240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245    250    255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

```

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

```
<210> 105
<211> 1335
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400>	105						
caggtgcagc	tggtgcagag	cggcgccgaa	gtgaagaagc	ccgggtccag	cgtgaagggtg	60	
agctgcaagg	ctagcggcta	caccttcacc	gactactaca	tgaagtgggt	gaggcaggcc	120	
cccggccagg	gactggagtg	gatgggcgag	atctacccca	acaacggggg	catcacctac	180	
aaccagaagt	tcaagggcag	ggtgaccatc	accgccgaca	aaagcaccag	caccgcctac	240	
atggaaactga	gcagcctgag	gagcgaggac	accgccgtgt	actactgcgc	caacggctac	300	
gagttcgtgt	attggggcca	gggcacacta	gtgaccgtgt	ccagcgccag	caccaagggc	360	
cccagcgtgt	tccccctggc	cccagcagc	aagagcacca	gcggcggcac	agccgccctg	420	
ggctgcctgg	tgaaggacta	cttccccgaa	ccggtgaccg	tgtcctggaa	cagcggagcc	480	
ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttccccgcc	gtgtgcagca	gcagcggcct	gtacagcctg	540	
agcagcgtg	tgaccgtgcc	cagcagcagc	ctgggcaccc	agacctacat	ctgtaacgtg	600	
aaccacaagg	ccagcaacac	caaggctggac	aagaaggtgg	agcccaagag	ctgtgacaag	660	
acccacacct	gccccccctg	ccctgcccc	gagctgctgg	gaggccccag	cgtgttcctg	720	
ttcccccca	agcctaagga	cacctgatg	atcagcagaa	cccccgaggt	gacctgtgtg	780	
gtggtggatg	tgagccacga	ggaccctgag	gtgaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	840	
gaggtgcaca	atgccaagac	caagcccagg	gaggagcagt	acaacagcac	ctaccgggtg	900	
gtgtccgtg	tgaccgtgct	gcaccaggat	tggctgaacg	gcaaggagta	caagtgtaa	960	
gtgtccgaac	aggccctgcc	tgccccatc	gagaaaacca	tcagcaaggc	caagggccag	1020	
cccagagagc	cccaggtgta	cacctgccc	cctagcagag	atgagctgac	caagaaccag	1080	
gtgtccctga	cctgcctggt	gaagggcttc	taccccgagc	acatcgccgt	ggagtgggag	1140	
agcaacggcc	agcccgagaa	caactacaag	accaccccc	ctgtgctgga	cagcgatggc	1200	
agcttcttcc	tgtacagcaa	gctgaccgtg	gacaagagca	gatggcagca	gggcaacgtg	1260	
ttcagctgct	ccgtgatgca	cgaggccctg	cacaatcact	acaccagaa	gagcctgagc	1320	
ctgtccccctg	gcaag					1335	

```
<210> 106
<211> 445
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 106

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20      25      30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50      55      60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100      105      110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115      120      125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130      135      140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145      150      155      160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165      170      175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180      185      190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195      200      205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210      215      220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225      230      235      240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245      250      255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260      265      270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275      280      285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290      295      300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305      310      315      320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325      330      335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340      345      350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355      360      365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370      375      380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385      390      395      400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405      410      415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420      425      430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435      440      445

```

<210> 107

<211> 1335
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 107
 cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ctagcggtcta cacccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gataggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgctc caacgggtac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
 cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcgccac agccgcccctg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caagggtggac aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttcctg 720
 ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgtaag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggtctt taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
 ttacagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
 ctgtcccctg gcaag 1335

<210> 108
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 108
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asp Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

487049.TXT

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 109

<211> 1335

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 109

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccctcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagc atctacccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cgacggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
 cccagcgtgt tccccctggc cccagcagc aagagcacca gcggcggcac agccgccctg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcggtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttcctg 720
 ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtgggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcggtg 840
 gaggtgcaca atgccaagag caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgccccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080

487049.TXT

```
gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtcccctg gcaag 1335
```

<210> 110

<211> 445

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 110

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20      25      30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35      40      45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50      55      60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85      90      95
Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100      105      110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115      120      125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130      135      140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145      150      155      160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165      170      175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180      185      190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195      200      205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210      215      220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225      230      235      240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245      250      255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260      265      270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275      280      285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290      295      300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305      310      315      320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325      330      335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340      345      350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355      360      365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370      375      380
```

487049.TXT

Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385					390					395					400
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
				405					410					415	
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420					425					430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
		435					440					445			

<210> 111
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 111

caggtgcagc	tggtgcagag	cggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggctccag	cgtgaagggtg	60
agctgcaagg	ctagcggcta	caccttcacc	gactactaca	tgaagtgggt	gaggcaggcc	120
cccggccagg	gactggagtg	gataggcgag	atctacccca	acaacggggg	catcacctac	180
aaccagaagt	tcaagggcag	ggcgaccctc	accgtcgaca	aaagcaccag	caccgcctac	240
atggaactga	gcagcctgag	gagcgaggac	accgccgtgt	actactgctg	caacggctac	300
gagttcgact	attggggcca	gggcacacta	gtgaccgtgt	ccagcgccag	caccaagggc	360
cccagcgtgt	tccccctggc	ccccagcagc	aagagcacca	gcggcggcac	agccgccctg	420
ggctgcctgg	tgaaggacta	cttccccgaa	ccggtgaccg	tgtcctggaa	cagcggagcc	480
ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttccccgcc	gtgctgcaga	gcagcggcct	gtacagcctg	540
agcagcgtgg	tgaccgtgcc	cagcagcagc	ctgggcaccc	agacctacat	ctgtaacgtg	600
aaccacaagc	ccagcaaacac	caagggtggac	aagaagggtg	agcccaagag	ctgtgacaag	660
acccacacct	gccccccctg	ccctgcccc	gagctgctgg	gaggccccag	cgtgttcctg	720
ttcccccca	agcctaagga	caccctgatg	atcagcagaa	cccccgagg	gacctgtgtg	780
tggttggatg	tgagccacga	ggaccctgag	gtgaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	840
gaggtgcaca	atgccaagac	caagcccagg	gaggagcagt	acaacagcac	ctaccgggtg	900
gtgtccgtgc	tgaccgtgct	gcaccaggat	tggctgaacg	gcaaggagta	caagtgtgag	960
gtgtccaaca	aggccctgcc	tgccccctatc	gagaaaacca	tcagcaaggc	caagggccag	1020
cccagagagc	cccaggtgta	caccctgccc	cctagcagag	atgagctgac	caagaaccag	1080
gtgtcccctga	cctgcctggg	gaagggcctt	tacccccagc	acatcgccgt	ggagtgggag	1140
agcaacggcc	agcccagagaa	caactacaag	accaccccc	ctgtgctgga	cagcgatggc	1200
agcttcttcc	tgtacagcaa	gctgaccgtg	gacaagagca	gatggcagca	gggcaacgtg	1260
ttcagctgct	ccgtgatgca	cgaggccctg	cacaatcact	acaccagaa	gagcctgagc	1320
ctgtcccctg	gcaag					1335

<210> 112
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 112

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

487049.TXT

			85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala		
			100					105					110				
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly		
		115					120					125					
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala		
	130					135					140						
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln		
145					150					155					160		
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser		
			165					170						175			
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr		
		180						185					190				
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser		
		195					200					205					
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys												
	210																

<210> 113

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 113

gacatccaga	tgacccagag	cccctcaagc	ctgagcgcca	gcgtgggcca	caggggtgact	60
atcacctgca	gcgccctcca	gggcatcagc	aactacctga	actggtacca	gcagaagccc	120
ggcaaggccc	ctaagctgct	gatctactac	accagcagcc	tgcacagcgg	cgtgcccagc	180
aggttctccg	gcagcggcag	cggaaccgac	ttcacccctga	ccattagcag	cctccagccc	240
gaggacttcg	ccacctacta	ctgccagcag	tacagcaagc	tgccctggac	cttcgggccag	300
ggcaccaaac	tggagatcaa	gcgtacgggtg	gccgccccca	gcgtgttcat	cttccccccc	360
agcgatgagc	agctgaagag	cggcaccgcc	agcgtgggtgt	gtctgctgaa	caacttctac	420
ccccgggagg	ccaagggtgca	gtggaagggtg	gacaatgccc	tgcagagcgg	caacagccag	480
gagagcgtga	ccgagcagga	cagcaaggac	tccacctaca	gcctgagcag	caccctgacc	540
ctgagcaagg	ccgactacga	gaagcacaag	gtgtacgcct	gtgagggtgac	ccaccagggc	600
ctgtccagcc	ccgtgaccaa	gagcttcaac	cggggcgagt	gc		642

<210> 114

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 114

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

487049.TXT

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 115
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de Anticuerpo Humanizado

<400> 115
 gacatccaga tgacccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgact 60
 atcacctgca gcgcctccca gggcatcagc aactacctga actgggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
 aggttctccg gcagcggcag cggaaaccgac tacaccctga ccattagcag cctccagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgccctggac cttcggccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
 agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
 ccccgaggagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgagggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 116
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 116
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 117
 <211> 354

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 117

```

gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgtg ctggtgaagc ctggagccag cgtgaaaatg 60
agctgcgaag ccagcggcta caccttcacc gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
cacggcaaga ccctggagtg gatcggcggtg atcaaccctt acaacggggg caccgactac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccactctg accgtggaca agagctccag caccgcctac 240
atggaactga acagcctcac ctctgaggac agcgccgtct attactgctc caggagcgtg 300
tacgactacc ccttcgacta ctgggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagc 354

```

<210> 118

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 118

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1      5      10     15
Ser Val Lys Met Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20     25     30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35     40     45
Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50     55     60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65     70     75     80
Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85     90     95
Ala Arg Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100    105    110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115    120    125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130    135    140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145    150    155    160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165    170    175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180    185    190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195    200    205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210    215    220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Gly Gly Pro Ser
225    230    235    240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245    250    255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260    265    270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275    280    285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290    295    300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305    310    315    320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325    330    335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

```

487049.TXT

Pro	Pro	Ser	340	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	345	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	350	Leu	Thr	Cys
Leu	Val	355	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	360	Asp	Ile	Ala	Val	365	Glu	Trp	Glu	Ser	
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	385	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp		
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	405	Leu	Tyr	Ser	Lys	410	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser		
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	425	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala		
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	440	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	445	Pro	Gly	Lys	

```
<210> 119
<211> 1344
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> secuencia de anticuerpo quimérico

<400>	119					
gaggtgcagc	tgcagcagag	cggccccgtg	ctggtgaagc	ctggagccag	cgtgaaaatg	60
agctgcgaag	ccagcggcta	caccttcacc	gactactaca	tgaactgggt	gaagcagagc	120
cacggcaaga	ccctggagtg	gatcggcgctg	atcaaccctt	acaacggggg	caccgactac	180
aaccagaagt	tcaagggcaa	ggccactctg	accgtggaca	agagctccag	caccgcctac	240
atggaaactga	acagcctcac	ctctgaggac	agcgccgtct	attactgcgc	caggagcgtg	300
tacgactacc	ccttcgacta	ctggggccag	ggcacactag	tgaccgtgtc	cagcgccagc	360
accaagggcc	ccagcgtggt	ccccctggcc	cccagcagca	agagcaccag	cggcggcaca	420
gccgccctgg	gctgcctggt	gaaggactac	ttccccgaac	cggtgaccgt	gtcctggaac	480
agcggagccc	tgaccagcgg	cgtgcacacc	ttccccgccg	tgctgcagag	cagcgccctg	540
tacagctga	gcagcgtggt	gaccgtgccc	agcagcagcc	tgggcaccga	gacctacatc	600
gttaacgtga	accacaagcc	cagcaacacc	aaggtggaca	agaaggtgga	gcccaagagc	660
tgtgacaaga	cccacacctg	ccccccctgc	cctgcccccg	agctgctggg	aggccccagc	720
gtgttcctgt	tcccccccaa	gcctaaggac	accctgatga	tcagcagaac	ccccgaggtg	780
acctgtgtgg	tggtggatgt	gagccacgag	gaccctgagg	tgaagttcaa	ctggtacgtg	840
gacggcgtgg	aggtgcacaa	tgccaagacc	aagcccaggg	aggagcagta	caacagcacc	900
taccggtggg	tgtccgtgct	gaccgtgctg	caccaggatt	ggctgaacgg	caaggagtac	960
aagtgttaagg	tgtccaacaa	ggccctgcct	gccccatatg	agaaaaccat	cagcaaggcc	1020
aagggccagc	ccagagagcc	ccaggtgtac	accctgcccc	ctagcagaga	tgagctgacc	1080
aagaaccagg	tgtccctgac	ctgcctgggtg	aagggcttct	accccagcga	catcgccgtg	1140
gagtgggaga	gcaacggcca	gcccgagaac	aactacaaga	ccaccccccc	tgtgctggac	1200
agcgatggca	gcttcttctt	gtacagcaag	ctgaccgtgg	acaagagcag	atggcagcag	1260
ggcaacgtgt	tcagctgctc	ctgatgacac	gaggccctgc	acaatcacta	caccagaag	1320
agcctgaqcc	tgtccccctgg	caag				1344

```
<210> 120
<211> 111
<212> PRT
<213> mus musculus
```

<400> 120																
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	
1				5					10					15		
Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Ser	Ile	His	
			20					25					30			
Gly	Thr	His	Leu	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	
		35					40					45				
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	
	50					55					60					
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His	

487049.TXT

65				70					75				80
Pro	Val	Glu	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ile
				85				90				95	
Glu	Asp	Pro	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100				105					110	

<210> 121
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 121
 gacatcggtcc tgaccagag ccccgccagc ctggccgtga gcctggggcca gagggccaca 60
 atcagctgca gggcctctga gtccgtgagc atccacggca cccacctgat gcactgggtat 120
 cagcagaagc ccggccagcc tcccaagctg ctgatctacg ccgcccagcaa cctggagagc 180
 ggcgtgcccg ctaggttcag cggaagcggc agcgagaccg acttcaccct gaacatccac 240
 cccgtggagg aggaagacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggaccccagg 300
 accttcggcg ggggcaccaa gctcgagatt aagcgt 336

<210> 122
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 122
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Val His Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val
 20 25 30
 Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
 35 40 45
 Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60
 Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu
 85 90 95
 Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln
 100 105 110
 Gln Ser Ile Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 115 120 125
 Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140
 Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 145 150 155 160
 Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 165 170 175
 Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 180 185 190
 Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205
 Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220
 Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 123
 <211> 711

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 123

```

atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60
atcgtcctga cccagagccc cgccagcctg gccgtgagcc tgggccagag ggccacaatc 120
agctgcaggg cctctgagtc cgtgagcatc cacggcaccc acctgatgca ctggtatcag 180
cagaagcccg gccagcctcc caagctgctg atctacgccg ccagcaacct ggagagcggc 240
gtgcccgcta ggttcagcgg aagcggcagc gagaccgact tcaccctgaa catccacccc 300
gtggaggagg aagacgccgc cacctacttc tgccagcaga gcatcgagga ccccaggacc 360
ttcggcgggg gcaccaagct cgagattaag cgtacgggtg ccgccccag cgtgttcac 420
ttcccccca gcgatgagca gctgaagagc ggcaccgcca gcgtggtgtg tctgctgaac 480
aacttctacc cccgggaggc caaggtgcag tggaagggtg acaatgccct gcagagcggc 540
aacagccagg agagcgtgac cgagcaggac agcaaggact ccacctacag cctgagcagc 600
accctgaccc tgagcaaggc cgactacgag aagcacaagg tgtacgcctg tgaggtgacc 660
caccagggcc tgtccagccc cgtgaccaag agcttcaacc ggggcgagtg c 711

```

<210> 124

<211> 119

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 124

```

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

```

<210> 125

<211> 357

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 125

```

gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgag ctggtgaaac ccggcaccag cgtgaagatc 60
ccctgcaaga cctctggcta catcttcacc gactacagca tcgactgggt gaagcagagc 120
cacggcaagt ctctggagtg gattggggac atcgacccca actacggcga ccccatctac 180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca ggagcagcag caccgcctac 240
atggaactca ggagcctgac cagcgaggac accgccgtgt atttttgcgc caggagggcc 300
accggcactg attggttcgc ctctctggggc cagggcacac tagtgaccgt gtccagc 357

```

<210> 126

<211> 449

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 126

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Thr
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Ile	Pro	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25					30		
Ser	Ile	Asp	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asp	Pro	Asn	Tyr	Gly	Asp	Pro	Ile	Tyr	Asn	His	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Arg	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75						80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Arg	Ala	Thr	Gly	Thr	Asp	Trp	Phe	Ala	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
		115					120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
	130					135					140				
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145					150				155						160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
				165					170					175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	
			180					185				190			
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
		195					200					205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
	210					215					220				
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225					230					235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
				245					250					255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260					265					270		
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
		275					280					285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
	290					295					300				
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
305					310					315					320
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys
				325					330					335	
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
			340					345					350		
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
		355					360					365			
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
	370					375					380				
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
385					390					395					400
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405					410					415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	
			420				425					430			
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
		435					440					445			

Lys

<210> 127
 <211> 1347
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 127
 gaggtgcagc tgcagcagag cggcccccag ctggtgaaac ccggcaccag cgtgaagatc 60
 ccctgcaaga cctctggcta catcttcacc gactacagca tcgactgggt gaagcagagc 120
 cacggcaagt ctctggagtg gattggggac atcgaccca actacggcga ccccatctac 180
 aaccacaagt tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca ggagcagcag caccgcctac 240
 atggaactca ggagcctgac cagcaggagc accgccgtgt atttttgcgc caggagggcc 300
 accggcactg attggttcgc ctcttggggc cagggcacac tagtgaccgt gtccagcgcc 360
 agcaccaagg gccccagcgt gttccccctg gccccagca gcaagagcac cagcggcggc 420
 acagccgccc tgggctgcct ggtgaaggac tacttccccg aaccggtgac cgtgtcctgg 480
 aacagcggag ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ccgtgctgca gagcagcggc 540
 ctgtacagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg cccagcagca gcctgggcac ccagacctac 600
 atctgtaacg tgaaccacaa gcccagcaac accaagggtg acaagaagggt ggagcccaag 660
 agctgtgaca agaccacac ctgccccccc tgccctggcc ccgagctgct gggaggcccc 720
 agcgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag 780
 gtgacctgtg tgggtgtgga tgtgagccac gaggaccctg aggtgaagtt caactggtac 840
 gtggacggcg tggaggtgca caatgccaa accaagccca gggaggagca gtacaacagc 900
 acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag 960
 tacaagtgtg aggtgtccaa caaggccctg cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag 1020
 gccaagggcc agcccagaga gccccagggtg tacaccctgc cccctagcag agatgagctg 1080
 accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
 gtggagtggg agagcaacgg ccagcccagag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
 gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 1260
 cagggcaacg tgttcagctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaatca ctacaccag 1320
 aagagcctga gcctgtcccc tggcaag 1347

<210> 128
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 128
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Thr Ile Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Gly Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100 105

<210> 129
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 129
 gacatccaga tgacccagag ccccgctagc ctcagcgtgt ccgtcggcga gaccgtgacc 60
 atcacctgca gggccagcga gaacatctac aacaacctgg cctggatatca gcagaagcag 120

487049.TXT

```

ggcaaaagcc cccagctgct ggtgtacgcc gccaccattc tggccgacgg cgtgcccagc 180
aggttctctg gaagcggcag cggcaccagc tacagcctga agatcaacag cctgcagagc 240
ggggacttcg gcacctacta ctgccagcac ttctggggca ctcccctgac cttcggagcc 300
ggcaccaagc tggagctgaa gcgt                                     324

```

<210> 130

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 130

```

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

```

<210> 131

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 131

```

gacatccaga tgacccagag ccccgctagc ctcagcgtgt ccgtcggcga gaccgtgacc 60
atcacctgca gggccagcga gaacatctac aacaacctgg cctggtatca gcagaagcag 120
ggcaaaagcc cccagctgct ggtgtacgcc gccaccattc tggccgacgg cgtgcccagc 180
aggttctctg gaagcggcag cggcaccagc tacagcctga agatcaacag cctgcagagc 240
ggggacttcg gcacctacta ctgccagcac ttctggggca ctcccctgac cttcggagcc 300
ggcaccaagc tggagctgaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600

```

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc

642

<210> 132
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 132
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ile Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 133
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 133
 cagggtgcagc tccagcagcc cggagccgaa ctggtgaagc ccggagccag cgtcaaaactg 60
 tcctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaagcagagg 120
 cccggccagg gcctggagtg gatcggcatc atccacccca acagcgggag caccaactac 180
 aacgagaagt tcaagagcaa ggccaccctg accgtggaca agagcagcag cactgcctac 240
 atgcagctga gcagcctgac cagcaggagac agcgctgtgt actactgcgc caggggcatc 300
 tacgactacc ccttcgccta ttggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagc 354

<210> 134
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 134
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ile Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

487049.TXT

115	120	125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly		
130	135	140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
145	150	155
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
180	185	190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser		
195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
210	215	220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
385	390	395
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445

<210> 135

<211> 1344

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 135

caggtgcagc	tccagcagcc	cggagccgaa	ctggtgaagc	ccggagccag	cgtaaaactg	60
tcctgcaagg	ccagcggcta	caccttcacc	aactactgga	tgcactgggt	gaagcagagg	120
cccggccagg	gcctggagtg	gatcggcatc	atccacccca	acagcgggag	caccaactac	180
aacgagaagt	tcaagagcaa	ggccaccctg	accgtggaca	agagcagcag	cactgcctac	240
atgcagctga	gcagcctgac	cagcgaggac	agcgctgtgt	actactgctc	caggggcatc	300
tacgactacc	ccttcgccta	ttggggccag	ggcacactag	tgaccgtgtc	cagcgccagc	360
accaagggcc	ccagcgtgtt	ccccctggcc	cccagcagca	agagcaccag	cggcggcaca	420
gccgccttg	gctgccttgt	gaaggactac	ttccccgaac	cggtgaccgt	gtcctggaac	480
agcggagccc	tgaccagcgg	cgtgcacacc	ttccccgcgg	tgctgcagag	cagcggcctg	540
tacagcctga	gcagcgttgt	gaccgtgccc	agcagcagcc	tgggcaccca	gacctacatc	600
tgtaacgtga	accacaagcc	cagcaacacc	aagggtggaca	agaagggtgga	gcccgaagagc	660

487049.TXT

```
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgcccccg agctgctggg aggccccagc 720
gtgttcctgt tcccccccaa gcctaaggag accctgatga tcagcagaac ccccgagggtg 780
acctgtgtgg tgggtggatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagttcaa ctgggtacgtg 840
gacggcggtg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
aagtgttaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccctatcg agaaaacccat cagcaaggcc 1020
aagggccagc ccagagagcc ccagggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctgggtg aagggtttct accccagcga catcgccgtg 1140
gagtggggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200
agcgatgggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gagggccctgc acaatcacta caccagaag 1320
agcctgagcc tgtcccctgg caag 1344
```

<210> 136
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> mus musculus

```
<400> 136
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1           5           10          15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
          20          25          30
Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35          40          45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
          50          55          60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65          70          75          80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
          85          90          95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100          105          110
```

<210> 137
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> mus musculus

```
<400> 137
gacatcgtgc tgacccagtc tcccgttagc ctggccgtgt ctctggggcca gagggccaca 60
atcagctgca gggccagcga gacgctcagc attcacggca cccacctgat gcactggtac 120
cagcagaagc ccggccagcc tcccgaagctc ctgatctacg ccgccagcaa cctggaaaagc 180
ggagtgtccc ccagggttcag cggcagcggc tccgagaccg acttcaccct gaacatccac 240
cccgtggagg aggaggacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggaccctac 300
accttcggcg gcggcaccaa gctggagatc aagcgt 336
```

<210> 138
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

```
<400> 138
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1           5           10          15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
          20          25          30
Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35          40          45
```

487049.TXT

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
 85 90 95
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 139

<211> 654

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 139

gacatcgtgc tgaccagtc tcccgtagc ctggccgtgt ctctgggcca gagggccaca 60
 atcagctgca gggccagcga gagcgtcagc attcacggca cccacctgat gcactggtac 120
 cagcagaagc ccggccagcc tcccaagctc ctgatctacg ccgccagcaa cctggaaaagc 180
 ggagtgtccc ccaggttcag cggcagcggc tccgagaccg acttcaccct gaacatccac 240
 cccgtggagg aggaggacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggaccctac 300
 accttcggcg gcggcaccaa gctggagatc aagcgtacgg tggccgcccc cagcgtgttc 360
 atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgctg 420
 aacaacttct acccccggga ggccaagggtg cagtgggaagg tggacaatgc cctgcagagc 480
 ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccacct cagcctgagc 540
 agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg 600
 acccaccagg gcctgtccag ccccgtagacc aagagcttca accggggcga gtgc 654

<210> 140

<211> 120

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 140

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

487049.TXT

Ala Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 141
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 141
 gaggtgaagc ttctccagtc tggaggtggc ctggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60
 tcctgtgcag cctcaggaat cgattttagt agatactgga tgagttgggt tcggcgggct 120
 ccagggaaaag gactagaatg gattggagaa attaattccag ataggagtac aatcaactat 180
 gcaccatctc taaaggataa attcatcatc tccagagaca acgccaataa tacgctgtac 240
 ctgcaaatga gcaaagtga atctgaggac acagcccttt attactgtgc agttttctac 300
 tatgattacg aggggtgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 142
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 142
 Glu Val Lys Leu Leu Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asp Arg Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270

487049.TXT

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

<210> 143

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 143

gaggtgaagc	ttctccagtc	tggaggtggc	ctggtgcagc	ctggaggatc	cctgaaactc	60
tcctgtgcag	cctcaggaat	cgatttttagt	agatactgga	tgagttgggt	tcggcgggct	120
ccagggaag	gactagaatg	gattggagaa	attaatccag	ataggagtac	aatcaactat	180
gcacatctc	taaaggataa	attcatcatc	tccagagaca	acgccaaaaa	tacgctgtac	240
ctgcaaatga	gcaaagtga	atctgaggac	acagcccttt	attactgtgc	agttttctac	300
tatgattacg	aggggtgctat	ggactactgg	gggtcaaggaa	cctcagtcac	cgctcctca	360
gccaaaacaa	cagcccccag	cggtgtcccc	ctggccccc	gcagcaagag	caccagcggc	420
ggcacagccg	ccctgggctg	cctggtgaag	gactacttcc	ccgaaccggt	gaccgtgtcc	480
tggaacagcg	gagccctgac	cagcggcggtg	cacaccttcc	ccgccgtgct	gcagagcagc	540
ggcctgtaca	gcctgagcag	cggtgtgacc	gtgcccagca	gcagcctggg	caccagagacc	600
tacatctgta	acgtgaacca	caagcccagc	aacaccaagg	tggaacaaga	ggtggagccc	660
aagagctgtg	acaagaccca	cacctgcccc	ccctgcccctg	cccccgagct	gctgggaggc	720
cccagcgtgt	tcctgttccc	ccccaaagcct	aaggacaccc	tgatgatcag	cagaaccccc	780
gaggtgacct	gtgtggtggt	ggatgtgagc	cacgaggacc	ctgaggtgaa	gttcaactgg	840
tacgtggacg	gcgtggaggt	gcacaatgcc	aagaccaagc	ccaggaggga	gcagtacaac	900
agcacctacc	gggtgggtgtc	cggtgtgacc	gtgctgcacc	aggattggct	gaacggcaag	960
gagtacaagt	gtaaggtgtc	caacaaggcc	ctgcctgccc	ctatcgagaa	aaccatcagc	1020
aaggccaagg	gccagcccag	agagccccag	gtgtacaccc	tgccccctag	cagagatgag	1080
ctgaccaaga	accaggtgtc	cctgacctgc	ctggtgaagg	gcttctaccc	cagcgacatc	1140
gccgtggagt	gggagagcaa	cggccagccc	gagaacaact	acaagaccac	ccccctgtg	1200
ctggacagcg	atggcagctt	cttcctgtac	atgaagctga	ccgtggacaa	gagcagatgg	1260
cagcagggca	acgtgttcag	ctgctccgtg	atgcacgagg	ccctgcacaa	tcactacacc	1320
cagaagagcc	tgagcctgtc	ccctggcaag				1350

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> mus musculus

487049.TXT

<400> 144

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

<210> 145

<211> 324

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 145

gacattgtga	tgacccagtc	tcaaaaattc	atgtccacat	cagtaggaga	caggggtcagc	60
gtcacctgca	aggccagtc	gaatgtggat	actaatgtag	cctgggtatca	acaaaaacca	120
gggcaatctc	ctaaagcact	gatttactcg	gcatacctacc	ggttcagtg	agtcctgat	180
cgcttcacag	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcagcaa	tgtgcagtct	240
gaagacttgg	cagagtattt	ctgtcagcaa	tataacagct	ttccattcac	gttcggctcg	300
gggacaaagt	tggaaataaa	acgt				324

<210> 146

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 146

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

487049.TXT

Ala	Cys	Glu	180	Val	Thr	His	Gln	Gly	185	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	190	Thr	Lys	Ser
		195						200						205				
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys													
	210																	

<210> 147

<211> 642

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 147

Gly	Ala	Cys	Ala	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Cys	Cys	Cys			
1				5				10					15					
Ala	Gly	Thr	Cys	Thr	Cys	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr				
			20					25				30						
Gly	Thr	Cys	Cys	Ala	Cys	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr	Ala	Gly	Gly	Ala			
		35					40					45						
Gly	Ala	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Cys	Ala			
	50				55						60							
Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	Thr	Cys	Ala				
65					70				75					80				
Gly	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Thr	Ala	Cys	Thr	Ala	Ala	Thr			
			85					90						95				
Gly	Thr	Ala	Gly	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Ala	Cys			
		100					105					110						
Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Cys	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Cys			
		115					120					125						
Thr	Cys	Cys	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Thr			
	130					135					140							
Thr	Ala	Cys	Thr	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Ala	Cys	Cys			
145					150					155				160				
Gly	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Thr	Cys	Cys	Cys			
				165					170					175				
Thr	Gly	Ala	Thr	Cys	Gly	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly	Gly	Cys			
		180						185					190					
Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly			
		195					200					205						
Ala	Thr	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Thr	Cys	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Thr			
	210					215					220							
Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Cys	Thr			
225					230					235				240				
Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Cys	Thr	Thr	Gly	Gly	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Thr			
			245						250					255				
Ala	Thr	Thr	Thr	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Ala			
		260						265					270					
Thr	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys	Thr	Thr	Thr	Cys	Cys	Ala	Thr	Thr	Cys			
		275					280					285						
Ala	Cys	Gly	Thr	Thr	Cys	Gly	Gly	Cys	Thr	Cys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala			
	290					295				300								
Cys	Ala	Ala	Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala				
305					310				315					320				
Ala	Cys	Gly	Thr	Ala	Cys	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys			
				325					330					335				
Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr			
			340					345					350					
Thr	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala			
		355					360					365						
Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys			

487049.TXT

370 375 380
 Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Thr
 385 390 395 400
 Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Thr Thr
 405 410 415
 Cys Thr Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys
 420 425 430
 Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly
 435 440 445
 Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala
 450 455 460
 Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
 465 470 475 480
 Gly Ala Gly Ala Gly Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Gly Cys
 485 490 495
 Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys
 500 505 510
 Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Cys
 515 520 525
 Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala
 530 535 540
 Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala
 545 550 555 560
 Gly Ala Ala Gly Cys Ala Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys
 565 570 575
 Gly Cys Cys Thr Gly Thr Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Cys
 580 585 590
 Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys Ala Gly
 595 600 605
 Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys
 610 615 620
 Thr Thr Cys Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr
 625 630 635 640
 Gly Cys

<210> 148
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 148
 Pro Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser

<210> 149
 <211> 354

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 149

```

ccggtccaac tgcagcagcc tgggactgag ctggtgaggg ctgggacttc agtgaagttg 60
tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gatcggagtg attgatcctt ctgatagtta tactaactac 180
aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacaggtg 300
tttgactatc ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca      354

```

<210> 150

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 150

```

Pro Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1          5          10          15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
          20          25          30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35          40          45
Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
          50          55          60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
          100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
          115          120          125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
          130          135          140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145          150          155          160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
          165          170          175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
          180          185          190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
          195          200          205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210          215          220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Gly Gly Pro Ser
225          230          235          240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
          245          250          255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
          260          265          270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
          275          280          285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290          295          300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305          310          315          320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
          325          330          335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

```

487049.TXT

Pro	Pro	Ser	340	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	345	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	350	Leu	Thr	Cys
Leu	Val	355	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	360	Asp	Ile	Ala	Val	365	Glu	Trp	Glu	Ser	
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp			
385	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	405	Leu	Tyr	Ser	Lys	410	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	415	Ser
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	425	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala		
Leu	His	Asn	420	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	440	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	445	Pro	Gly	Lys

```
<210> 151
<211> 1344
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 151						
ccggtccaac	tgcagcagcc	tgggactgag	ctgggtgaggc	ctgggacttc	agtgaagttg	60
tcctgcaagg	cttctggcta	caccttcacc	agccactgga	tgcactgggt	aaagcagagg	120
cctggacaag	gccttgagtg	gatcggagtg	attgatcctt	ctgatagtta	tactaactac	180
aatcaaaagt	tcaagggcaa	ggccacattg	actgtagaca	catcctccag	cacagcctac	240
atgcagctca	gcagcctgac	atctgaggag	tctgcggtct	attactgtgc	aagacaggtg	300
tttgactatc	ctatggacta	ctgggggtcaa	ggaacactag	tgaccgtgtc	cagcgccagc	360
accaagggcc	ccagcgtggt	ccccctggcc	cccagcagca	agagcaccag	cggcggcaca	420
gccgccctgg	gctgcctggt	gaaggactac	ttccccgaac	cgggtgaccgt	gtcctggaac	480
agcggagccc	tgaccagcgg	cgtgcacac	ttccccgccg	tgctgcagag	cagcggcctg	540
tacagcctga	gcagcgtggt	gaccgtgccc	agcagcagcc	tgggcaccca	gacctacatc	600
tgtaacgtga	accacaagcc	cagcaacacc	aaggtggaca	agaaggttga	gcccraagagc	660
tgtgacaaga	cccacacctg	ccccccctgc	cctgcccccg	agctgtgtgg	aggccccagc	720
gtgttcctgt	tcccccccaa	gcctaaggac	accctgatga	tcagcagaac	ccccgaggtg	780
acctgtgtgg	tggtggaatg	gagccacgag	gaccctgagg	tgaagttcaa	ctggtacgtg	840
gacggcgtgg	aggtgcacaa	tgccaagacc	aagcccaggg	aggagcagta	caacagcacc	900
taccgggtgg	tgtccgtgct	gaccctgctc	caccaggatt	ggctgaacgg	caaggagtag	960
aagtgttaag	tgtccaacaa	ggccctgcct	gccccatatc	agaaaaccat	cagcaaggcc	1020
aagggccagg	ccagagagcc	ccaggtgtac	accctgcccc	ctagcagaga	tgagctgacc	1080
aagaaccagg	tgtccctgac	ctgcctggtg	aagggcttct	accccagcga	catcgccgtg	1140
gagtgggaga	gcaacggcca	gcccggagaac	aactacaaga	ccaccccccc	tgtgtctggac	1200
agcgatggca	gcttcttctc	ctgacagcaag	ctgaccgtgg	acaagagcag	atggcagcag	1260
ggcaacgtgt	tcagctgtct	ggtgatgcac	gaggccctgc	acaatcacta	caccacagaag	1320
agcctgaqcc	tgtcccctgg	caag				1344

```
<210> 152
<211> 112
<212> PRT
<213> mus musculus
```

<400> 152																
Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	
1				5					10					15		
Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Ser	Ile	His	
			20					25					30			
Gly	Thr	His	Leu	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	
		35					40					45				
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	
	50					55					60					
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His	

487049.TXT

65				70					75				80
Pro	Val	Glu	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Ser Ile
			85					90				95	
Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys Arg
			100				105					110	

<210> 153
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> mus musculus

<400> 153
 gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatTTaat gcactgggtac 120
 caacagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcattctatg ctgcatccaa cctagaatct 180
 ggagtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga ggatccgtgg 300
 acgttcgggtg gaggcacca gctggaaatc aaacgt 336

<210> 154
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 154
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
 20 25 30
 Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 155
 <211> 654
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 155

```

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatTTaat gcactggtag 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cctagaatct 180
ggagtccctg ccagggttcag tggcagtgagg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga ggatccgtgg 300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aatcgtacgg tggccgcccc cagcgtgttc 360
atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggg gtgtctgtctg 420
aacaacttct acccccggga ggccaagggtg cagtggaaagg tggacaatgc cctgcagagc 480
ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540
agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgagggtg 600
accaccagg gcctgtccag ccccgtagacc aagagcttca accggggcga gtgc 654

```

<210> 156

<211> 118

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 156

```

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

```

<210> 157

<211> 354

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 157

```

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60
tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120
cctgtgcatg gcctgggaatg gattggagct attgatcctg aaactgggtg tactgcctac 180
aatcagaagt tcaagggcaa ggccatactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatcgatt 300
tatgattact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

```

<210> 158

<211> 448

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 158

487049.TXT

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Ile Tyr Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 159

<211> 1344

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 159

```

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggg ctggggcttc agtgacgctg 60
tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120
cctgtgcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180
aatcagaagt tcaagggcaa ggccatactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatcgatt 300
tatgattact actttgacta ctggggccaa ggccaccactc tcacagtctc ctcagccaaa 360
acgacacccc ccagcgtgtt cccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
gccgcctgg gctgcctggg gaaggactac ttccccgaac cggtgaccgt gtcctggaac 480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540
tacagcctga gcagcgtggg gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agaagggtgga gccaagagc 660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgct cctgcccccg agctgctggg agggccagc 720
gtgttcctgt tccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgagggtg 780
acctgtgtgg tgggtggatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagticaa ctggtacgtg 840
gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
aagtgttaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccctatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1020
aagggccagc ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctgggt aagggcttct accccagcga catcgccgtg 1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200
agcgatggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta caccagaag 1320
agcctgagcc tgtccccctg caag

```

<210> 160

<211> 112

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 160

```

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

```

<210> 161

<211> 336

<212> ADN

<213> mus musculus

<400> 161

```

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatttaat gcactggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcattctatg ctgcatccaa cctagaatct 180
ggagtccctg ccaggttcag tggcgggtgg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgg tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga gtatcctcgg 300
acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aatcgt

```

<210> 162
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 162
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
 20 25 30
 Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Gly Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
 85 90 95
 Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 163
 <211> 654
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Secuencia de anticuerpo quimérico

<400> 163
 gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatTTaat gcactgggtac 120
 caacagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cctagaatct 180
 ggagtccctg ccaggttcag tggcgggtggg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgg tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga gtatcctcgg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aatcgtacgg tggccgcccc cagcgtgttc 360
 atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgtctg 420
 aacaacttct acccccggga ggccaagggtg cagtggaaagg tggacaatgc cctgcagagc 480
 ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540
 agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgagggtg 600
 acccaccagg gcctgtccag ccccgtagacc aagagcttca accggggcga gtgc 654

<210> 164
 <211> 5
 <212> PRT

<213> mus musculus

<400> 164

Asp Tyr Tyr Asn Met
1 5

<210> 165

<211> 16

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 165

Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Gly
1 5 10 15

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 166

Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 167

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
1 5 10 15

<210> 168

<211> 7

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 168

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 169

Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 170

Asp Tyr Ser Ile Asp
1 5

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 171
Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Asp Pro Ile Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 172
Arg Ala Thr Gly Thr Asp Trp Phe Ala Phe
1 5 10

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 173
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 174
Ala Ala Thr Ile Leu Ala Asp
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 175
Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> mus musculus

<400> 176
Asn Tyr Trp Met His

1

5

<210> 177

<211> 17

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 177

Ile	Ile	His	Pro	Asn	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Lys
1				5					10					15	

Ser

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 178

Gly	Ile	Tyr	Asp	Tyr	Pro	Phe	Ala	Tyr
1				5				

<210> 179

<211> 15

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 179

Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Ser	Ile	His	Gly	Thr	His	Leu	Met	His
1				5					10					15

<210> 180

<211> 7

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 180

Ala	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser
1				5		

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 181

Gln	Gln	Ser	Ile	Glu	Asp	Pro	Tyr	Thr
1				5				

<210> 182

<211> 5

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 182

Arg	Tyr	Trp	Met	Ser
1				5

<210> 183
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 183
 Glu Ile Asn Pro Asp Arg Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu Lys
 1 5 10 15
 Asp

<210> 184
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 184
 Phe Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 185
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 185
 Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
 1 5 10

<210> 186
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 186
 Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Ser
 1 5

<210> 187
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 187
 Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 188
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 188
 Ser Tyr Trp Met His
 1 5

<210> 189
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 189
 Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 190
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 190
 Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr
 1 5

<210> 191
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 191
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
 1 5 10 15

<210> 192
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 192
 Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 193
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 193
 Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Trp Thr
 1 5

<210> 194
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> mus musculus

<400> 194
 Asp Tyr Glu Met His
 1 5

<210> 195

<211> 17

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 195

Ala	Ile	Asp	Pro	Glu	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 196

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 196

Ser	Ile	Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr
1				5				

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 197

Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Ser	Ile	His	Gly	Thr	His	Leu	Met	His
1				5					10					15

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 198

Ala	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser
1				5		

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

<213> mus musculus

<400> 199

Gln	Gln	Ser	Ile	Glu	Tyr	Pro	Arg	Thr
1				5				

ANEXO

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


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

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

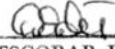
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
- M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650

Ante Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

MS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Martin E Buchner**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **26 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G499865**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **M. Monaghan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra**

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

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

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

Dado y firmado

The undersigned, **GLAXO GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain**

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

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

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

Given and signed this

23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



(51) International Patent Classification:

C07K 16/28 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/059762

(22) International Filing Date:

24 May 2012 (24.05.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/490,732	27 May 2011 (27.05.2011)	US
61/647,196	15 May 2012 (15.05.2012)	US

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ALGATE, Paul** [GB/US]; 580 Kalmia Place NW, Issaquah, Washington (US). **CLEGG, Stephanie Jane** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **CRAIGEN, Jennifer, L.** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **HAMBLIN, Paul Andrew** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **LEWIS, Alan Peter** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hert-

fordshire SG1 2NY (GB). **PARMAR, Radha Shah** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY (GB). **MAYES, Patrick** [US/US]; GlaxoSmithKline, 1250 S. Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426-0989 (US). **WATTAM, Trevor Anthony Kenneth** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agents: **KERSHAW, Alison Lesley** et al.; GlaxoSmithKline, Global Patents (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

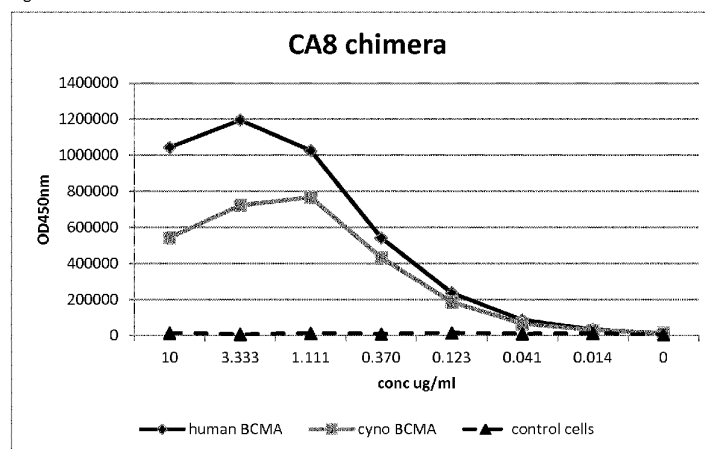
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,

[Continued on next page]

(54) Title: BCMA (CD269/TNFRSF17) -BINDING PROTEINS

Figure 1:



(57) Abstract: The present invention concerns antigen binding proteins and fragments thereof which specifically bind B Cell Maturation Antigen (BCMA), particularly human BCMA (hBCMA) and which inhibit the binding of BAFF and APRIL to the BCMA receptor. Further disclosed are pharmaceutical compositions, screening and medical treatment methods.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ALK/PB64476	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/059762	International filing date (<i>day/month/year</i>) 24/05/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 27/05/2011
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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

This international search report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

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

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

BCMA (CD269/TNFRSF17) - BINDING PROTEINS

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

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

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

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
- ☒ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2012/059762

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

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

☐

 on paper
 - ☒

 in electronic form
 - b. (time)

☒

 in the international application as filed
 - ☐

 together with the international application in electronic form
 - ☐

 subsequently to this Authority for the purpose of search
2.

☐

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/059762

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/28 A61K47/48
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61K

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RYAN MAUREEN C ET AL: "Antibody targeting of B-cell maturation antigen on malignant plasma cells", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, AMERICAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH, US, vol. 6, no. 11, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 3009-3018, XP002581270, ISSN: 1535-7163 the whole document	1-31
X	WO 2010/104949 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]; KALLED SUSAN L [US]; HSU YEN-MING [US]) 16 September 2010 (2010-09-16) the whole document ----- -/--	1-31



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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

23 August 2012

Date of mailing of the international search report

31/08/2012

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Chapman, Rob

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/059762

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YAMANE-OHNUKI N ET AL: "Establishment of FUT8 knockout chinese hamster ovary cells: an ideal host cell line for producing completely defucosylated antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity", BIOTECHNOLOGY AND BIOENGINEERING, WILEY & SONS, HOBOKEN, NJ, US, vol. 87, no. 5, 6 August 2004 (2004-08-06), pages 614-622, XP002983758, ISSN: 0006-3592, DOI: 10.1002/BIT.20151 the whole document	4
X,P	----- WO 2011/108008 A2 (TRANSGENE BIOTEK LTD [IN]; KOLLIPARA KOTESWARA RAO [IN]; BATCHU RAMESH) 9 September 2011 (2011-09-09) the whole document	1-31
E	----- WO 2012/066058 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; MICROMET GMBH [DE]; BORGES ERIC [AT]; H) 24 May 2012 (2012-05-24) the whole document -----	1-3, 14-16, 30,31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/059762

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010104949 A2	16-09-2010	AU 2010224160 A1	22-09-2011
		CA 2754938 A1	16-09-2010
		CN 102421801 A	18-04-2012
		EP 2406284 A2	18-01-2012
		KR 20110126740 A	23-11-2011
		US 2012082661 A1	05-04-2012
		WO 2010104949 A2	16-09-2010
WO 2011108008 A2	09-09-2011	US 2012027763 A1	02-02-2012
		WO 2011108008 A2	09-09-2011
WO 2012066058 A1	24-05-2012	NONE	

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 19-11-13			
(51) Clasificación Internacional: C07K 16/28			
(71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED			
(72) Inventor(es): ALGATE, Paul; CLEGG, Stephanie Jane; CRAIGEN, Jennifer, L.; HAMBLIN, Paul Andrew; LEWIS, Alan Peter; PARMAR, Radha Shah; MAYES, Patrick y WATTAM, Trevor Anthony Kenneth.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/490,732	27-05-11	US
	61/647,196	15-05-12	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-12-13		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 26-12-12	
Fecha de presentación de la solicitud: 24-05-12		No. Publicación: WO 2012/163805 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2012/059762			
(54) Título: PROTEÍNAS DE UNIÓN A BCMA (CD269/TNFRSF17)			
(57) Resumen - Reivindicación(es):			
Resumen.- La presente invención se refiere a proteínas de unión a antígeno y fragmentos de las mismas que se unen específicamente a Antígeno de Maduración de Linfocitos B (BCMA), particularmente BCMA humano (hBCMA) y que inhiben la unión de BAFF y APRIL con el receptor de BCMA. Se desvelan adicionalmente composiciones farmacéuticas, exploración y procedimientos de tratamientos médico. Sector: Industria farmacéutica, específicamente proteínas de unión que se unen específicamente a antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA) y en particular BCMA humano (hBCMA), composiciones farmacéuticas que los comprenden y métodos de preparación.			

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 19-11-13			
(51) Clasificación Internacional: C07K 16/28			
(71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED			
(72) Inventor (es): ALGATE, Paul; CLEGG, Stephanie Jane; CRAIGEN, Jennifer, L.; HAMBLIN, Paul Andrew; LEWIS, Alan Peter; PARMAR, Radha Shah; MAYES, Patrick y WATTAM, Trevor Anthony Kenneth.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/490,732	27-05-11	US
	61/647,196	15-05-12	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-12-13		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 26-12-12	
Fecha de presentación de la solicitud: 24-05-12		No. publicación: WO 2012/163805 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2012/059762			
(54) Título: PROTEÍNAS DE UNIÓN A BCMA (CD269/TNFRSF17)			