

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 15-199150- -1	FECHA: 2015-09-23 18:01:48
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 6
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS R. OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 15-199150- -1
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 430
Oficio: 11461
Folios: 6

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/IB2012/056234				
Fecha de Presentación Internacional	07/11/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	15-199150-00000-0000	25/Agosto/2015
Reivindicaciones:	15-199150-00000-0000	25/Agosto/2015
Dibujos:	15-199150-00000-0000	25/Agosto/2015
Secuencias:	15-199150-00000-0000	25/Agosto/2015
Prioridad:	US 61/559,015 US 61/640,641 US 61/717,288	11/Noviembre/2011 30/Abril/2012 23/Octubre/2012

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que

cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En la presente solicitud se estudiarán las 9 reivindicaciones del radicado No. 14-199150-00000-0000, ya que el solicitante canceló la tasa de presentación.

Título de la solicitud: “Anticuerpos específicos para Trop-2 y sus usos”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener anticuerpos y otros agentes inmunoterapéuticos útiles en inmunoterapia contra el cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos y conjugados de anticuerpos que se unen a Trop-2.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K47/48, C07K16/30

4. De la solicitud de patente

Título

El título no es adecuado ya que hace referencia a los usos de los anticuerpos objeto de la solicitud que según el Art. 14 de la Decisión 486 no son patentables, por lo cual se sugiere eliminar esta mención dentro del mismo.

Debido a que la materia corresponde a una solicitud divisional de la parental con el radicado N°- 100190-00000-0000, no puede identificarse por el mismo título de la solicitud parental por lo cual se sugiere modificar el título para especificar más el objeto reclamado en la solicitud.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

1- La reivindicación 1 no es clara debido a que reclama dos objetos ya que se encabeza como: “*conjugado de anticuerpo o fragmento de enlace al antígeno del mismo*” se recuerda al solicitante que cada reivindicación debe estar referida a un único objeto, adicionalmente no todas las realizaciones de conjugados reclamados se encuentran sustentadas en los ejemplos divulgados en la descripción (Págs. 140-163 del radicado 15-199150-00000-0000) en razón a que no se evidencia sustento para conjugados con proteínas terapéuticas o con oligonucleótidos. Se recomienda para dicha reivindicación independiente definir estructuralmente los agentes para los cuales existe sustento experimental, y evitar definirlos con relación a su funcionalidad evitando las expresiones “*agente citotóxico,... inmunomodulador,... trazador para diagnóstico*”.

Por otra parte la reivindicación 1 define al anticuerpo por sus 6CDR's pero dichos CDRs comprenden dentro de su estructura residuos variables de tipo X_1 , X_2 y X_3 que tienen hasta dos posibilidades y por ende en combinación pueden dar lugar a múltiples opciones para cada CDR que los comprende lo cual dificulta al examinador diferenciar entre el objeto reclamado y lo divulgado en el estado de la técnica, se recomienda enunciar las secuencias exactas de los CDR's reclamados.

2- La reivindicación 3 no es clara debido a que hace referencia a un conjugado, pero este se define mediante una fórmula general. Se sugiere al solicitante definir el marcador que contiene glutamina y la secuencia o naturaleza química del ligador de manera que sea posible distinguir el conjugado reivindicado de lo divulgado en el estado de la técnica.

3- Las reivindicaciones 4 a 6 no presentan sustento en el capítulo descriptivo para todas las marcadores donadores de glutamina definidos a partir de los segmentos a – c, debido a

que este no se encuentra establecido por una estructura central químicamente definida y las definiciones de X₁ a X₅, dan lugar a una gran variedad de marcadores, impidiendo la comparación con el estado de la técnica. Se le recomienda a la solicitante restringir el objeto reclamado una razonable generalización de los marcadores que presentan sustento en la descripción (ver tabla 2), refiriéndolas idealmente por sus SEQ ID NO.

Tabla 2: Inmunoconjugados que presentan sustento en los ejemplos del capítulo descriptivo

Anticuerpo	Marcador de glutamina	Ligador	Agente citotóxico
6G11	SEQ ID NO: 75	AcLys	AcLys-VcMMAD
7E6	SEQ ID NO: 78	Aminocaproil	Aminocaproil-vc-PABC-MMAD
H7E6-SVG	SEQ ID NO: 79	PEG6	AcLys-vc-PABC-0101
H7E6-SVGL			Aminocaproyl-PEG6
H7E6-K22R			PEG6-MMAD

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de prioridad: 11 de noviembre de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2008144891	“Humanized and chimeric anti-trop-2 antibodies that mediate cancer cell cytotoxicity s”	04/Diciembre/2008

El documento D1¹ divulga un anticuerpo monoclonal contra TROP-2 del hibridoma AR47A6.4.2 depositado con el número de acceso 141205-05, que evidencio previamente un efecto modificador de la enfermedad cancerosa (CDMAB), evitando el crecimiento del tumor y reduciendo la carga mediando citotoxicidad en varios modelos de cáncer incluyendo cáncer de próstata, pancreático y cáncer de seno. Las regiones variables de este anticuerpo monoclonal se aislaron, secuenciaron y se determinaron las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs). Luego se generaron anticuerpos quiméricos y humanizados que tienen una actividad similar a TROP-2. Estos anticuerpos pueden ser conjugados a toxinas, enzimas, compuestos radioactivos, citoquinas, interferones, blanco de motivos reporteros y células hematógenas para tratar el cáncer. Estos anticuerpos pueden ser empleados en ensayos de unión para determinar la expresión de TROP-2 en células (Pag. 1, Resumen 57).

Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un conjugado de un anticuerpo aislado, o un fragmento de enlace de antígeno del mismo, que se enlaza de manera específica a la superficie celular del trofoblasto-2 (Trop-2), en donde el anticuerpo comprende (...)” (Radicado No. 15-199150-00000-0000)

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un conjugado de un anticuerpo, o un fragmento de enlace de antígeno, que se enlaza específicamente a receptor de superficie celular del trofoblasto-2 (Trop-2), y comprende:	Un anticuerpo monoclonal aislado o CDMAB, el cual se une específicamente a TROP-2 (Pág. 78, Rev.49)
(a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende (i) una VH (CDR1) con la secuencia SYGVH (SEQ ID NO: 30), GGSISSY (SEQ ID NO: 36), o GGSISSYGVH (SEQ ID NO: 37); (ii) una CDR2 VH	Comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de

1 En línea: <http://google.com/patents/WO2008144891A1?cl=en>

con la secuencia VIWTX1GX2TDYNSALMX3 en donde X1 es G o S; X2 es S o V; X3 es S o G (SEQ ID NO: 49), o WTX1GX2 en donde X1 es G o S; X2 es S o V (SEQ ID NO: 50); y iii) una CDR3 VH con la secuencia DYDRYTX1DY en donde X1 es E o M (SEQ ID NO: 82); y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende (i) una CDR1 VL con la secuencia RASKSVSTX1YSYMH, donde X1 es G, L o N (SEQ ID NO: 63); (ii) una CDR2 VL con la secuencia LASNLES (SEQ ID NO: 55); y (iii) una CDR3 VL con la secuencia QHSRELPTYT (SEQ ID NO: 56)	aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad SEQ ID NO: 1, 2 y 3 y una región variable de cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácido para la regiones determinantes de complementariedad SEQ ID NO 4, 5 y 6(Pág. 79, Rev. 51)
Conjugado para un agente, seleccionado del grupo que consta de un agente citotóxico, un agente inmunomodulador, un agente trazador para diagnóstico por imágenes, una proteína terapéutica, un biopolímero, y un oligonucleótido.	Conjugado a toxinas, motivos citotóxicos, enzimas, citoquinas (Pág. 35, Párr. [0043]).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la reivindicación 1 porque divulga, un anticuerpo monoclonal aislado o CDMAB, el cual se une específicamente a TROP-2 (Pág. 78, Rev.49) donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de las regiones determinantes de complementariedad SEQ ID NO: 1, 2 y 3 y una región variable de cadena liviana que comprende las secuencias de aminoácido para la regiones determinantes de complementariedad SEQ ID NO 4, 5 y 6 (Pág. 79, Rev. 51). También se enseña que el CDMAB puede estar modificado por ejemplo a través de modificaciones de aminoácidos en la molécula para producir moléculas derivadas (Pág. 44, Párr. [5]), las moléculas derivadas retienen las propiedades funcionales dado que la molécula tiene tales sustituciones que le permitirán la unión al antígeno, las sustituciones de aminoácido incluyen sustituciones conocidas como “conservativas” (Pág. 44, Párr. [25]).

Por otra parte D1 divulga como el anticuerpo CDMAB puede estar en forma de conjugado con toxinas, motivos citotóxicos, enzimas, citoquinas, interferones, motivos reporteros o células hematógenas, para formar un anticuerpo conjugado (Pág. 35, Párr. [0043]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en el documento D1, es que la solicitud hace referencia unas regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (VH) (CDR1) que comprenden las secuencias: SYGVH (SEQ ID NO: 30), GGSISSY (SEQ ID NO36) o GGSISSYGVH (SEQ ID NO: 37) (ii) una CDR2 que comprende la secuencia VIWTX1GX2TDYNSALMX3, en donde X1 es G o S, X2 es S o V; X3 es S o G (SEQ ID NO: 49), o WTX1GX2 en donde X1 es G o S , X2 es S o V (SEQ ID NO: 50) y (iii) un CDR3 que comprende la secuencia DYDRYTX1DY, en donde X1 es E o M (SEQ ID NO: 82); y (b) una región variable de cadena ligera (VL) complementaria que determina regiones que comprenden (i) unas regiones determinantes de complementariedad de la cadena liviana CDR 1 VL que comprende la secuencia RASKSVSTX1YSYMH en donde X1 es G, L o N (SEQ ID NO: 63), (ii) una CDR2 VL que comprende la secuencia LASNLES (SEQ ID NO: 55) y (iii) una CDR3 VL que comprende la secuencia QHSRELPTYT (SEQ ID NO: 56).

El efecto técnico asociado a un inmuoconjugado que comprende un anticuerpo o fragmento del anticuerpo que contiene dichas secuencias de CDRs, es la unión específica a Trop-2, la inhibición del crecimiento de tumores xenoinjertos *in vivo* en ratones, la inducción de la actividad citotóxica dependiente de anticuerpos (ADCC) en células A431 y la regresión tumoral en modelos de xenoinjertos BxPC3 (Pág. 146 -155 Ej. 9 – 16 del radicado N° 15-199150-00000-0000).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar los inmuoconjugados conocidos en el documento D1 para obtener inmuoconjugados alternativos”.

Sin embargo, un conjugado que comprende un anticuerpo monoclonal aislado (Pág. 1, Resumen) o CDMAB, el cual se une específicamente a TROP-2 (Pág. 78, Rev.49) ya ha sido

divulgado previamente en el documento D1 que se refiere a un procedimiento para producir anticuerpos específicos e inmunoconjugados anti-cancerígenos que pueden ser útiles en la prevención del cáncer así como en un tratamiento profiláctico (Pág. 13, Párr. [15]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia interesada en obtener un inmunoconjugado como el del documento D1, emplearía el procedimiento para la obtención de anticuerpos e inmunoconjugados anti-TROP-2, allí divulgado para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 no adicionan características técnicas que hagan inventivo el anticuerpo de la reivindicación 1. Por lo cual se consideran obvias.

Conclusión:

La reivindicaciones 1 a 9 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2008144891	1 – 9	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-09-29

Elaboró: Paula Andrea Moreno Gonzalez
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL No de Radicación: 15-199150						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras utilizadas		clave	"anti-trop-2 antibodies" "anti-trop-2 conjugates"			
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		A61K47/48, C07K16/30				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Google patents		Espacente		WIPO		USPTO
Science direct		Pubmed		Genomequest		
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
EUROPEA	13/05/14	WO 2008144891	9, 16, 1 22, 23 y 31 a 41 1-9, 16, 17; 18-41 (parcialmente)	Novedad	X	
		Varuhese et al. (2011) Am. J. Obstet. Gynecol. 205:567 e1-567.e7	1-9, 16, 17; 18-41 (parcialmente)	Nivel Inventivo		X
		Cardillo et al. (2011) Clin. Cáncer Res. 17: 3135-3169	1-9, 16, 17; 18-41 (parcialmente)	Nivel Inventivo	X	
USPTO	No se ha realizado	NA	NA	NA	NA	NA
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS						
Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	
102	GI:49256427	US 781194/ SEQ ID NO: 182				
	95%	95%				
65	GI:49256427	US 781194/ SEQ ID NO: 181				
	95%	95%				
6		US7279271/SEQ ID NO: 37				
		95%				
63					US8697072 / SEQ ID NO: 6	
					100%	
38					WO2013068946/ SEQ ID 38	
					100%	

Busqueda GenomeQuest

Quick Launch Jenny Villate Help

[Home](#) > [14 - 100190](#) > [Full an results of workflow 14 - 100190](#)

Result View Export Applications

Filtering
Grouping
Sorting
Sharing
Export To LifeQuest

0 results selected [x]

Grouped by Query
<< First < Previous Query 1-2 of 2 Next > Last >>
1,000 Results

	Query % Id	Subj. % Id	Align % Id	No. Diff	Query Identifier	Patent Assignee	Patent Title	Patent Sequence Location	Identifier	Extended Legal Status	Publication Date	PDF Link
☒					WO2013068946CL 1-3 of 500 View all 500 Results							
☐	48.39	100	100	0	WO2013068946CL	QUEEN MARY & WESTFIELD COLLEGE LONDON, UNITED KINGDOM	Synthetic scFv Analogue To The 6313/G2 (Anti Angiotensin II Type 1 Receptor) Monoclonal Antibody Variable Regions	probable disclosure (not found by automated parsing)	US20140127205-0005	PENDING	08-May-2014	PDF
☐	48.39	100	100	0	WO2013068946CL	THE BRIGHAM AND WOMEN'S POS; HOSPITAL, INC. BOSTON, MA	Targeting ABCBs for cancer therapy	claim: 9; 10; 11	US8697072-0006	GRANTED	15-Apr-2014	PDF
☐	48.39	100	100	0	WO2013068946CL	empty	empty	probable disclosure (not found by automated parsing)	KR20140033152-0074	UNKNOWN	17-Mar-2014	PDF
☒					WO2013068946CP 1-3 of 500 View all 500 Results							
☐	43.24	100	100	0	WO2013068946CP	RINAT NEUROSCIENCE CORP [US];	ANTIBODIES SPECIFIC FOR TROP-2 AND THEIR USES	probable disclosure (not found by automated parsing)	WO2013068946-0038	PENDING	16-May-2013	PDF
☐	43.24	100	100	0	WO2013068946CP	RINAT NEUROSCIENCE CORP.	ANTIBODIES SPECIFIC FOR TROP-2 AND THEIR USES	claim: 3; 18	US201400357844-0038	PENDING	04-Dec-2014	PDF
☐	43.24	100	100	0	WO2013068946CP	RINAT NEUROSCIENCE CORP.	Antibodies specific for Trop-2 and their uses	claim: 3	US8871908-0038	GRANTED	28-Oct-2014	PDF

<< First < Previous Query 1-2 of 2 Next > Last >>

Cadenas Pesadas

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```

SEQ_ID_NO_5      QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWTSG-VTDY 59
SEQ_ID_NO_85     QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWTSG-VTDY 59
SEQ_ID_NO_102    QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWTSG-VTDY 59
SEQ_ID_NO_65     QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWTSG-VTDY 59
SEQ_ID_NO_13     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYINWVRQAPGQGLEWMGNIFPDSYSYNY 60
SEQ_ID_NO_67     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYINWVRQAPGQGLEWMGNIFPDSYSYNY 60
                ****  :*:  : **:  ::::*:**  ::*:  ::*:**:* **:*  :*:

```

```

SEQ_ID_NO_5      NSALMGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGDYDRYTMQGGTLVTVSS 119
SEQ_ID_NO_85     NSALMGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGDYDRYTMQGGTLVTVSS 119
SEQ_ID_NO_102    NSALMGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGDYDRYTMQGGTLVTVSS 119
SEQ_ID_NO_65     NSALMGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGDYDRYTMQGGTLVTVSS 119
SEQ_ID_NO_13     NKKFKDRVTMTTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGSGFD-----YWGQGTLTVTSS 115
SEQ_ID_NO_67     NKKFKDRVTMTTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGSGFD-----YWGQGTLTVTSS 115
                *:  : .***:  ***.  . :***:  : *****  .:*  *****

```

```

SEQ_ID_NO_5      -----
SEQ_ID_NO_85     -----
SEQ_ID_NO_102    ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHFFPAPVLQSS 179
SEQ_ID_NO_65     ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHFFPAPVLQSS 179
SEQ_ID_NO_13     -----
SEQ_ID_NO_67     ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHFFPAPVLQSS 175

```

```

SEQ_ID_NO_5      -----
SEQ_ID_NO_85     -----
SEQ_ID_NO_102    GLYSLSWVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG 239
SEQ_ID_NO_65     GLYSLSWVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG 239
SEQ_ID_NO_13     -----
SEQ_ID_NO_67     GLYSLSWVTPSSSLGTQTYICNVNHPKSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG 235

```

```

SEQ_ID_NO_5      -----
SEQ_ID_NO_85     -----
SEQ_ID_NO_102    PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN 299
SEQ_ID_NO_65     PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN 299
SEQ_ID_NO_13     -----
SEQ_ID_NO_67     PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN 295

```

```

SEQ_ID_NO_5      -----
SEQ_ID_NO_85     -----
SEQ_ID_NO_102    STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE 359
SEQ_ID_NO_65     STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE 359
SEQ_ID_NO_13     -----
SEQ_ID_NO_67     STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE 355

```

```

SEQ_ID_NO_5      -----
SEQ_ID_NO_85     -----
SEQ_ID_NO_102    MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW 419
SEQ_ID_NO_65     MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW 419
SEQ_ID_NO_13     -----
SEQ_ID_NO_67     MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW 415

```

```

SEQ_ID_NO_5      -----
SEQ_ID_NO_85     -----
SEQ_ID_NO_102    QQGNVFSCSVMEALHNIHYTQKSLSLSPGK 449
SEQ_ID_NO_65     QQGNVFSCSVMEALHNIHYTQKSLSLSPGK 449
SEQ_ID_NO_13     -----
SEQ_ID_NO_67     QQGNVFSCSVMEALHNIHYTQKSLSLSPGK 445

```

SEQ ID NO:	5	85	102	65	13	67
5	100.00					
85	97.48	100.00				
102	97.48	100.00	100.00			
65	100.00	97.48	99.33	100.00		
13	50.88	50.88	50.88	50.88	100.00	
67	50.88	50.88	87.39	87.39	100.00	100.00

Los grupos que se encuentran sustentados son: SEQ ID NO: 5, 85, 102 y 65 y SEQ ID NO: 67, 102 y 13

Cadenas livianas

CLUSTAL 2.1 multiple sequence alignment

```

SEQ_ID_NO_3      DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSYMHYQQKPGQPPKLLIYLASNLES 60
SEQ_ID_NO_6      DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSLYSYMHYQQKPGQPPKLLIYLASNLES 60
SEQ_ID_NO_66     DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSYMHYQQKPGQPPKLLIYLASNLES 60
SEQ_ID_NO_68     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQTIGTS----IHMYQQKPGQAPRLIYYASESIS 56
SEQ_ID_NO_12     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQTIGTS----IHMYQQKPGQAPRLIYYASESIS 56
                  :*:**** :*: * ****:****:~* :*****:~* **** *:
                  :

SEQ_ID_NO_3      GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSRELPTYFGQGTKLEIK----- 111
SEQ_ID_NO_6      GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSRELPTYFGQGTKLEIK----- 111
SEQ_ID_NO_66     GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSRELPTYFGQGTKLEIKRTVAAPSVF 120
SEQ_ID_NO_68     GIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCSQSFSPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVF 116
SEQ_ID_NO_12     GIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCSQSFSPFTFGQGTKLEIK----- 107
                  *: *****:~* ****:~* :*****:~*

SEQ_ID_NO_3      -----
SEQ_ID_NO_6      -----
SEQ_ID_NO_66     IFPPSDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYSL 180
SEQ_ID_NO_68     IFPPSDEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYSL 176
SEQ_ID_NO_12     -----

SEQ_ID_NO_3      -----
SEQ_ID_NO_6      -----
SEQ_ID_NO_66     STLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC 218
SEQ_ID_NO_68     STLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC 214
SEQ_ID_NO_12     -----

```

SEQ ID NO:	3	6	66	68	12
3	100.00				
6	99.10	100.00			
66	100.00	99.10	100.00		
68	71.03	71.03	85.51	100.00	
12	71.03	71.03	71.03	100.00	100.00

Los grupos que se encuentran sustentados son: SEQ ID NO: 3, 6 y 66, SEQ ID NO: 66 y 68 y SEQ ID NO: 12 y 68

Cadenas pesadas

```

>SEQ_ID_NO_5
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWTSGLTDYNSALMGRVTISVDT
SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGDYDRYTM DYWG QGTLTVSS
>SEQ_ID_NO_85
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWTSGLTDYNSALMGRVTISVDT
SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARXXDYDRYTXDYWGQGLTVTVSS
>SEQ_ID_NO_102
QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWTSGLTDYNSALMGRVTISVDT
SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARXXDYDRYTXDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE

```

PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK

>SEQ_ID_NO_65

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS**GGSSISYGVH**WIRQPPGKGLEWIG**VIWTSGV**TDYNSALMGRVTISVDT
SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDG**GDYDRYTM**GWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
HYTQKSLSLSPGK

Cadenas Livianas

>SEQ_ID_NO_6

DIVMTQSPDLSAVSLGERATINC**RASKSVSTSLYSYMH**WYQQKPGQPPLLIY**LASNLES**GVDPDRFSGSGSGT
DFTLTISSLQAEDVAVYYC**QHSRELPYT**FGQGTKLEIK

>SEQ_ID_NO_66

DIVMTQSPDLSAVSLGERATINC**RASKSVSTSGYSYMH**WYQQKPGQPPLLIY**LASNLES**GVDPDRFSGSGSGT
DFTLTISSLQAEDVAVYYC**QHSRELPYT**FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Cadenas Pesadas

>SEQ_ID_NO_13

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYWIN**WVRQAPGQGLEWMGN**IFPSDSYSNYNK**KFKDRVMT
RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG**SGFDY**WGQGLTVTVSS

>SEQ_ID_NO_67

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS**GYTFTSYWIN**WVRQAPGQGLEWMGN**IFPSDSYSNYNK**KFKDRVMT
RDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG**SGFDY**WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK

Cadenas livianas

>SEQ_ID_NO_12

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQTIGTSIH**WYQQKPGQAPRLLIY**YASESIS**GIPARFSGSGSGTDFTLTIS
SLEPEDFAVYYCS**QSF****SWPFT**FGQGTKLEIK

>SEQ_ID_NO_68

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC**RASQTIGTSIH**WYQQKPGQAPRLLIY**YASESIS**GIPARFSGSGSGTDFTLTIS
SLEPEDFAVYYCS**QSF****SWPFT**FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC