PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2018/025460	30.03.2018	30.03.2017

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/22 C07K16/28 A61K39/00

Applicant
POTENZA THERAPEUTICS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Page, Michael Telephone No. +49 89 2399-0

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2018/025460

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established 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)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	6, 9, 15-36
	No:	Claims	1-5, 7, 8, 10-14
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-36
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-36
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

1 **Re Item V**

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Patentability, in particular novelty and inventive step, of claims 16-36 has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the compound/composition.

1.1 **Reference is made to the following documents:**

D1 US 2016/176963 A1 (MAURER MARK F [US] ET AL) 23 June 2016 (2016-06-23)

D2 WO 2017/059095 A1 (POTENZA THERAPEUTICS INC [US]) 6 April 2017 (2017-04-06) cited in the application

D3 WO 2016/191643 A2 (ONCOMED PHARM INC [US]) 1 December 2016 (2016-12-01)

D4 WO 2015/009856 A2 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 22 January 2015 (2015-01-22)

D5 WO 2017/037707 A1 (YISSUM RES DEV CO [IL]; UNIV OF RIJEKA FACULTY OF MEDICINE [HR]) 9 March 2017 (2017-03-09)

D6 KARSTEN MAHNKE ET AL: "TIGIT-CD155 Interactions in Melanoma: A Novel Co-Inhibitory Pathway with Potential for Clinical Intervention", JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, vol. 136, no. 1, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 9-11, XP055488489, NL ISSN: 0022-202X, DOI: 10.1016/j.jid.2015.10.048

D7 JOE-MARC CHAUVIN ET AL: "TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8+ T cells in melanoma patients",
JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION,
vol. 125, no. 5, 13 April 2015 (2015-04-13), pages 2046-2058,
XP055254406,
US
ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI80445

1.2 **Novelty - Art.33(1) and (2) PCT:**

D1 teaches i.a. the antibodies 15A6, 22G2 and 11G11, which block TIGIT:CD155 interaction (D1 paragraph [0008]) and have at least overlapping epitiopes with certain of the antibodies in the application (see D1 paragraph [0021]). 22G2 recognises an epitope encompassing N58, L65, I68, N70, H76 and T117, the epitope of 11G11 includes residues Q56, L65, I68, N70, L73, H76, L73 and H111 and that of 15A6 includes residues N58, L65, I68, N70, L73 and H76 all of which are shared with antibodies from the application.

All of these antibodies fulfil at least one of the criteria in the independent **claims 1, 7, 10 and 13** (blocks binding of hTIGIT to CD155), at least one of the criteria in dependent **claims 2, 8, 11 and 14** (depleting Tregs - see D1 [0285] and increasing NK cell function - D1 Example 5) and bind certain of the residues listed in **claims 2 and 3** (see above).

Claims 5, 9, 12 and 15 specificicly disclaim recognised residues, including Q61, Q62, D63, Q64, Y113 and P114 (claim 5), I68, L73, H76, S78 and P79 (claim 9), S78 (claim 12) and H76, S78 and P79 (claim 15). Antibody 22G2 does not bind any of the residues disclaimed in claim 5 or 12. 11G11 and 15A6 do not bind at the residue disclaimed in claim 12. The subject matter of **claims 5 and 12** is therefore anticipated.

D3, D4 and D5 also teach anti-TIGIT antibodies capable of blocking TIGIT:CD155 (PVR) interaction (D3 paragraph [0027], D4 paragraph [0025], D5 Summary of the Invention).

1.3 **Inventive Step - Art.33(1) and (3) PCT:**

Starting from D1 as closest prior art, the objective technical problem is regarded to be the provision of further anti-TIGIT antibodies which can block TIGIT:CD155 interaction and display the standard functional features associated with this class of antibodies and the use of the same in medicine.

The problem is solved by the subject matter of claims 6, 9 and 15, which provide MAB7, MAB9, MAB10, MAB11 and MAB12, an antibody which does not specifically bind residues I68, L73, H76, S78, and P79 and an antibody which does not specifically bind residues H76, S78, and P79 respectively as well as the subject matter of claims 16-36, which provide methods of treatement comprising the administration of one of the claimed antibodies together with one or more immunotherapeutic agents.

The subject matter of claims 6, 9 and 15 is not considered to demonstrate inventive step in light of D1 alone; merely providing further antibodies with essentially the same function but having different variable domains (claim 6) or recognising minimally different epitopes (claims 9 and 15) cannot be considered to demonstrate inventive step unless there is a clear technical effect associated with the differences. Otherwise, the claims are merely further permutations of what is already known.

The subject matter of claims 16-36 is also not regarded as demonstrating inventive step.

D4 teaches the combined use of anti-PD-1 antibodies and anti-TIGIT antibodies in the treatment of cancer (D4 paragraphs [0025], [0032] and [0035]). Antibodies MAB1-MAB23 are not regarded as being inventive in and of themselves as they merely constitute further anti-TIGIT antibdodies capable of blocking TIGIT:CD155 interaction and have no discernible technical effect which would distinguish them from the antibodies of D1, which share at least partially overlapping epitopes with the claimed antibodies. Combining these antibodies with the therapeutic approach taught in D4 does not render them inventive. Consequently, **claims 16-36** lack an inventive step.

2 **Re Item VI**

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date *(day/month/ year)*	Filing date *(day/month/ year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*
WO2017/059095	06/04/2017	29/09/2016	01/10/2015

D2 discloses antibodies MAB1-MAB21 of the application as well as their use in combined therapy with immunotherapeutic agents according to claims 16-18 in the treatment of cancer (D2 paragraphs [0047]-[0052]). The precise relevance of D2 will have to be determined in the Regional Phase.

3 **Re Item VIII**

Certain observations on the international application

3.1 Claims 2, 8, 11 and 14 are unclear (Article 6 PCT), since the functions b) inhibits a T effector cell function, c) increases an NK cell function and e) suppress a Treg cell or a Treg cell activity are not defined. Without knowing precisely which function or activity is to be affected, the scope of the claim is indeterminate.

3.2 Claims 2, 8, 11 and 14 are insuffiently dislcosed (Article 6 PCT). They list a number of possible functions of anti-TIGIT antibodies but the application does not teach whether the disclosed antibodies have any of these functions. Further, certain of the functions appear to be incompatible with blocking CD155 interaction: How might an antibody block TIGIT interaction with CD155 and CD112 or CD226?

3.3 The expressions "immunotherapeutic agent that blocks signaling of an inhibitory receptor of an immune cell thereof" and "immunotherapeutic agent that modulates signaling of co-stimulatory receptor" in claim 16 are unclear. Neither are these terms clarified through the specification of the target in claims 17 and 18 because the agent is not identified (even though the target is). Claims 16-18 fail to meet the clarity requirements of Article 6 PCT.

3.4 Claim 16 is furthermore unclear insofar as the disease or condition is not identified (Article 6 PCT).

3.5 Claims 28-31 concern methods defined in terms of a result to be achieved (additive or sysnergistic effect) without disclosing the means necessary to achieve said effect. Said claims are therefore insufficiently disclosed in the application (Article 6 PCT).

3.6 Claims 22 and 23 contradict claim 16 since MAB22 and MAB23 are not listed therein, rendering the claims unclear (Article 6 PCT).

3.7 The claims are formulated using terms with no recognised meaning in the art (MAB[X]) and are therefore unclear, failing to meet the requirements of Article 6 PCT. For the purpose of examination, the claimed MABs have been understood as having the following SEQ ID NOs. as listed in Appendix A:

MAB No.	VH	VL		MAB No.	VH	VL
1	4	25		13	16	27
2	5	25		14	17	27
3	6	25		15	18	27
4	7	25		16	19	27
5	8	25		17	20	27
6	9	26		18	21	27
7	10	26		19	22	28
8	11	26		20	23	28
9	12	26		21	24	28
10	13	26		22	139*	140*
11	14	26		23	141*	142*
12	15	26				

*full heavy and light chains

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
04 October 2018 (04.10.2018)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2018/183889 A1

(51) International Patent Classification:
C07K 16/22 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2018/025460

(22) International Filing Date:
30 March 2018 (30.03.2018)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
62/479,042 30 March 2017 (30.03.2017) US

(71) Applicant: **POTENZA THERAPEUTICS, INC.** [US/US]; 1030 Massachusetts Avenue, Suite 210, Cambridge, MA 02139 (US).

(72) Inventor; and
(71) Applicant: **STEINER, Philipp** [CH/US]; c/o Potenza Therapeutics, Inc., 1030 Massachusetts Avenue, Suite 210, Cambridge, MA 02139 (US).

(72) Inventors: **NIELSON, Nels, P.**; c/o Potenza Therapeutics, Inc., 1030 Massachusetts Avenue, Suite 210, Cambridge, MA 02139 (US). **HICKLIN, Daniel**; c/o Potenza Therapeutics, Inc., 1030 Massachusetts Avenue, Suite 210, Cambridge, MA 02139 (US). **SEIDEL-DUGAN, Cynthia**; c/o Potenza Therapeutics, Inc., 1030 Massachusetts Avenue, Suite 210, Cambridge, MA 02139 (US). **WINSTON, William**; c/o Potenza Therapeutics, Inc., 1030 Massachusetts Avenue, Suite 210, Cambridge, MA 02139 (US). **BRODKIN, Heather**; c/o Potenza Therapeutics, Inc., 1030 Massachusetts Avenue, Suite 210, Cambridge, MA 02139 (US). **SALMERON-GARCIA, Jose-Andres**; c/o Potenza Therapeutics, Inc., 1030 Massachusetts Avenue, Suite 210, Cambridge, MA 02139 (US). **NIRSCHL, Christopher, James**; c/o Potenza Therapeutics, Inc., 1030 Massachusetts Avenue, Suite 210, Cambridge, MA 02139 (US).

(74) Agent: **KABLER, Kevin** et al.; Fenwick & West LLP, 801 Calfornia Street, Mountain View, CA 94041 (US).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,

(54) Title: ANTI-TIGIT ANTIGEN-BINDING PROTEINS AND METHODS OF USE THEREOF

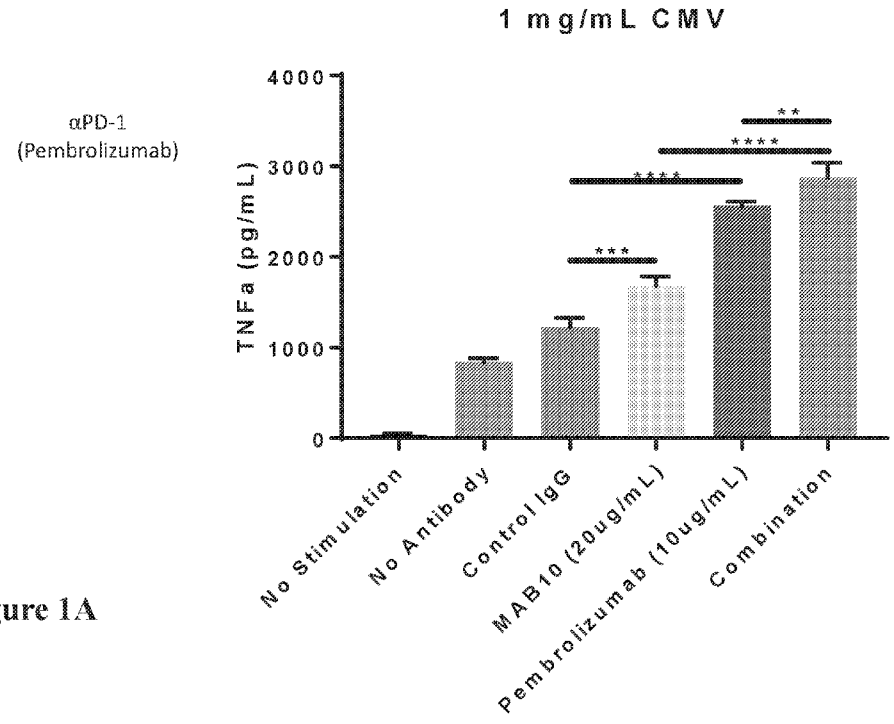


Figure 1A

(57) Abstract: Provided herein are antigen-binding proteins (ABPs) that selectively bind to TIGIT and its isoforms and homologs, and compositions comprising the ABPs. Also provided are methods of using the ABPs, such as therapeutic and diagnostic methods.

WO 2018/183889 A1

[Continued on next page]

MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, ST, 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, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

ZACHARAKIS, Maria Laccotripe
McCarter & English, LLP
265 Franklin Street
Boston, MA 02110
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
30 August 2019 (30.08.2019)

Applicant's or agent's file reference
127206-03720

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2018/025460

International filing date *(day/month/year)*
30 March 2018 (30.03.2018)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
POTENZA THERAPEUTICS, INC.
1030 Massachusetts Avenue, Suite 210
Cambridge, MA 02139
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
POTENZA THERAPEUTICS, INC.
1030 Massachusetts Avenue, Suite 210
Cambridge, MA 02138
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer
Abbou Farid
e-mail pct.team8@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 08

PROTEINAS DE UNIÓN A ANTÍGENO ANTI-TIGIT Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/479.042 presentada el 30 de marzo de 2017, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

CAMPO

En el presente documento se proporcionan proteínas de unión a antígeno (ABP) con especificidad de unión para el inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT) y composiciones que comprenden tales ABP, incluyendo composiciones farmacéuticas, composiciones de diagnóstico y kits. También se proporcionan métodos para fabricar TIGIT ABP y métodos de uso de TIGIT ABP, por ejemplo, con fines terapéuticos, de diagnóstico y de investigación.

FUNDAMENTO

TIGIT se ha identificado como un receptor co-inhibidor que limita la respuesta de las células T contra el cáncer e infección crónica. Ver Grogan, J. Immunol, 2014, 192: (1 Suplemento) 203,15., incorporado como referencia en su totalidad. Se ha demostrado que el bloqueo de TIGIT contribuye a la mejora de la función efectora de células T CD8+ y a la mejora de la depuración viral y rechazo tumoral. Ver id.

Por lo tanto, existe la necesidad de productos terapéuticos que puedan antagonizar a TIGIT. En la presente se proporcionan ABP que satisfacen esta necesidad.

Esta solicitud está relacionada con la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 62/235.990, presentada el 1 de Octubre de 2015, Publicación Internacional Nº WO/2017/059095 y la Patente de Estados Unidos Nº 9.713.641; cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad para todos los fines.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En el presente documento se proporcionan ABP que se unen específicamente a TIGIT y métodos de uso de dichos ABP. En algunas modalidades, el TIGIT se selecciona de TIGIT humano ("hTIGIT", SEQ ID NO: 1), TIGIT de mono *cynomolgus* ("cTIGIT", SEC ID Nº: 2), y TIGIT murino ("mTIGIT", SEC ID NO: 3 o 138).

En un aspecto se proporciona una proteína de unión a antígeno aislada (ABP) que se une específicamente a un epítopo de TIGIT humano (hTIGIT; SEQ ID NO: 1) y es capaz de al menos una de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB7, MAB9, MAB10, MABl1 y MABl2 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT H76, 177, S78 y P79.

En otra modalidad, la ABP se une específicamente a uno o más residuos de hTIGIT adicionales del grupo que consiste en T55, Q56, N58, L65, 168, N70, D72, L73, HI 11, Tl 17, S129 y S130.

En otra modalidad, la ABP no se une específicamente a los residuos de hTIGIT Q61, Q62, D63, Q64, Y113 o PI 14.

En una modalidad, la ABP es MAB7, MAB9, MAB 10, MAB11 o MAB 12. En otra modalidad, la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB 1, MAB2, MAB3, MAB4 y MAB 5 a TIGIT humano, bloquear la unión de TIGIT humano a CD155; y unirse específicamente a los residuos de hTIGIT Q56 y 177. En otra modaldiad, la ABP no se une específicamente a los residuos hTIGIT 168, L73, H76, S78 y P79.

En una modalidad, la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB13, MAB 14, MAB 15, MAB 16, MAB 17 y MAB 18 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT Q56, 168, L73, H76 y 177. En una modalidad, la ABP no se une específicamente al residuo hTIGIT S78.

En una modalidad, la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB19, MAB20 y MAB21 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD 155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT Q56, 168, L73 y 177.

En una modalidad, la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) inhibir la unión de hTIGIT a CD 112; b) aumentar la función de la célula efectora T; c) aumentar la función de una célula asesina natural (NK); d) disminuir el número de células T reguladoras en los tejidos o en circulación; e) suprimir una célula T reguladora o una actividad de células T reguladoras; f) inhibir la asociación de TIGIT y CD226; y g) no se une específicamente a Nectina-4 (también conocida como receptor de poliovirus-tipo 4, PVRL4).

En otra modalidad, la ABP es MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB 8, MAB13, MAB 14, MAB 15, MAB 16, MAB 17, MAB 18, MAB 19, MAB20, o MAB21.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de: (i) un ABP que se une específicamente a hTIGIT, elegido del grupo que consiste en MAB 1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB 8, MAB9, MAB 10, MB 11, MAB 12, MAB 13, MAB 14 , MAB 15, MAB 16, MAB 17, MAB 18, MAB 19, MAB20 y MAB21; y uno o más de (ii) un agente inmunoterapéutico adicional que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmune o un ligando del mismo; y (iii) un agente inmunoterapéutico adicional que modula la señalización del receptor coestimulador; o un ácido nucleico que codifica dicho agente.

En una modalidad, el receptor inhibidor o ligando del mismo se selecciona de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, Tim-3, neuritina, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, KIR y sus combinaciones.

En una modalidad, el receptor coestimulador es CD3, GITR, OX40, ICOS, LAG-2, CD27, CD28, CD40 o 4-1BB.

En una modalidad, el agente terapéutico adicional es MAB22. En otra modalidad, el agente inmunoterapéutico adicional es MAB23. En diversas modalidades, la ABP es MAB 10, MAB2, MAB15 o MAB21.

En una modalidad, el agente inmunoterapéutico adicional es un anticuerpo contra Tim-3, 4- 1BB, GITR, PD-1 o PD-L1, o es OX40. En algunas modalidades, la terapia de combinación produce un efecto aditivo o sinérgico sobre la respuesta inmune del sujeto que recibe dicha terapia. En una modalidad, la enfermedad o afección es un cáncer, y el cáncer se selecciona de un tumor sólido y un tumor hematológico. En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se formula en la misma composición farmacéutica que la ABP y la ABP y el agente terapéutico adicional se administran conjuntamente. En otra modalidad, el agente terapéutico adicional se formula en una composición farmacéutica diferente del ABP y la ABP y el agente terapéutico adicional se administran por separado. Dicha administración por separado puede ocurrir en el mismo día o en días diferentes. En algunas modalidades, la ABP se administra antes que el agente terapéutico adicional; en otras modalidades, el agente terapéutico adicional se administra antes de administrar la ABP.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1A-1L son una serie de gráficos que muestran un ensayo de linfoproliferación para evaluar las respuestas de células T en células T positivas para citomegalovirus (CMV+), usando PBMC de donantes individuales. Las células fueron estimuladas con 1 μg/ml, 0.1 μg/ml o 0.01 μg/ml de lisado de CMV y tratadas con MAB 10 y pembrolizumab cada una individualmente o en combinación (Figuras 1A-1C, respectivamente); células estimuladas con 1 μg/ml, 0.1 μg/ml, o 0.01 μg/ml de lisado de CMV y tratadas con MAB 10 y anticuerpo anti-TIM-3 cada una individualmente o en combinación (Figuras 1D-1F); las células estimuladas con 1 μg/ml, 0,1 μg/ml o 0,01 μg/ml de lisado de CMV y tratadas con MAB10 y un anticuerpo anti-41BB, cada una individualmente o en combinación (Figuras 1G-1I); y las células estimuladas con 1 μg/ml, 0.1 μg/ml o 0.01 μg/ml de lisado de CMV y tratadas con MAB IO y rhOX40L, cada una

individualmente o en combinación (Figuras 1J-1L). Las diferencias estadísticas se calcularon tanto entre los dos grupos de tratamiento individuales y sus controles emparejados, como entre los dos grupos de tratamientos individuales y su combinación utilizando una prueba T de Student no apareada (*=$p<0.05$, **=$p<0.01$, ***=$p<0.005$, ****=$p<0.001$).

Las Figuras 2A-2B son gráficos que muestran un ensayo de células tumorales disociadas (DTC) para evaluar las respuestas de células T en DTC de pacientes con cáncer sin tratamiento previo. La Figura 2A muestra la activación de DTC de un hombre de 50 años con melanoma en etapa IV, como lo demuestra la producción de IFNγ. Las células se cultivaron y estimularon con un péptido OVA de control (3 μg/ml) o una mezcla de péptidos de melanoma consistente de 1 μg/mL NY-ESO-1 + 1 μg/mL MelanA/MART-1 + 1 μg/mL gp100. El anticuerpo anti-GITR MAB22, pembrolizumab y el anticuerpo anti-TIGIT MAB10 se agregaron a las muestras estimuladas con péptidos, solos o en combinaciones de pares. Como control, se usaron cantidades iguales de anticuerpos de control de isotipos. Para la estimulación con un solo anticuerpo, la cantidad total de anticuerpo se mantuvo constante al complementar con el anticuerpo de control de isotipos. MAB10 y pembrolizumab se usaron a una concentración final de 10 μg/ml, y MAB22 se usó a una concentración final de 1 μg/ml. Para evaluar la activación, las células estuvieron en cultivo durante 7 días, se recolectaron los sobrenadantes y el nivel de IFNγ producido se cuantificó utilizando AlphaLISA® (PerkinElmer). La significación estadística se calculó utilizando ANOVA unidireccional con comparaciones múltiples. La Figura 2B muestra la activación de DTC de una mujer de 80 años con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en etapa Ila. Las células se cultivaron y se dejaron sin estimular (control) o se estimularon con anticuerpos solubles anti-CD3 + anti-CD28 durante dos días. Como control, se usó una cantidad igual de un anticuerpo de control de isotipo (IgG4). Para la estimulación con un solo anticuerpo, la cantidad total de anticuerpo se mantuvo constante al complementar las muestras con el anticuerpo de control de isotipos. Se usaron MAB10 y pembrolizumab a una concentración final de 10 μg/ml. Para evaluar la activación, se agregó Brefeldin A a las células durante las últimas 5 horas de cultivo y análisis FACS y cuantificación de IFNγ- la producción de células T CD4+ y CD8+ se realizó usando ICS.

La significación estadística se calculó utilizando ANOVA unidireccional con comparaciones múltiples.

Las Figuras 3A-3D son gráficos que muestran los resultados medidos por el volumen tumoral de una combinación de un anticuerpo anti-TIGIT y un anticuerpo anti-NRP-1 en el modelo de ratón con cáncer de mama EMT6. mMAB23 con combinaciones 1B4 en comparación con la monoterapia mMAB23 y la monoterapia con aPD-1 se muestran en las Figuras 3 A (volumen tumoral promedio) y 3C (volumen tumoral individual para cada ratón), y mMAB23 con combinaciones 1B4 en comparación con la monoterapia 1B4 y monoterapia aPD-1 se muestran en las Figuras 3B (volumen tumoral promedio) y 3D (volumen tumoral individual). En las Figuras 3A-3B, se implantaron células EMT6 de ratón $1x10^5$ por vía subcutánea en ratones BALB/c hembra. Una vez que los tumores alcanzaron un tamaño promedio de 80-120 mm^3, los ratones se aleatorizaron en grupos de tratamiento y los anticuerpos indicados se administraron por vía intraperitoneal a 1000 μg/animal (control IgG2b y 1B4), 500 μg/animal (mMAB23 y 1B4), 250 μg/animal (mMAB23 y 1B4), o 200 μg/animal (aPD-1). Las flechas negras indican los días de tratamiento. Se muestra el promedio (media) +/- error estándar del volumen tumoral medio (SEM) de 8 ratones por grupo para cada grupo de tratamiento. El día 14 se calculó la significación estadística (diferencias de medias de mínimos cuadrados con el ajuste de Tukey-Kramer) de los ratones tratados en comparación con los ratones de control. Las curvas del control, rata anti-aPD-1 de ratón (clon RMP1-14), único agente (250μg), y de la combinación (250μg cada uno) fueron evaluadas con el tiempo utilizando un análisis de modelos mixtos. En las Figuras 3C-3D, se muestran los volúmenes de tumores EMT6 individuales para cada uno de los 8 ratones por grupo para todos los grupos de tratamiento (indicados en la parte superior de cada gráfico). Las células tumorales de ratón EMT6 se inyectaron en ratones BALB/c hembra y se aleatorizaron en un tamaño promedio de 80-120 mm^3. El tratamiento comenzó con la aleatorización y los anticuerpos indicados se administraron por vía intraperitoneal a 1000 μg/animal (IgG2b y 1B4 de control), 500 μg/animal (mMAB23 y 1B4), 250 μg/animal (mMAB23 y 1B4), o 200 μg/animal (aPD -1). Las flechas negras indican los días de tratamiento. Los ejes y indican el volumen del tumor, y los ejes x indican el tiempo después del inicio del tratamiento en días. El criterio de

valoración del estudio se definió como el Día 40 o volumen tumoral medio de 2.000 mm^3 dependiendo del grupo de tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

1. Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos de la técnica, anotaciones y otra terminología científica utilizada en el presente documento tienen los significados comúnmente entendidos por los expertos en la materia a los que pertenece esta invención. En algunos casos, los términos con significados comúnmente entendidos se definen en este documento para mayor claridad y/o para una referencia inmediata, y la inclusión de tales definiciones en este documento no necesariamente debe interpretarse como una diferencia sobre lo que generalmente se entiende en la técnica. Las técnicas y procedimientos descritos o referenciados en este documento generalmente se entienden bien y se emplean comúnmente utilizando metodologías convencionales por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, las metodologías de clonación molecular ampliamente utilizadas descritas en Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, cuarta edición (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. Según corresponda, los procedimientos que implican el uso de kits y reactivos disponibles en el mercado generalmente se llevan a cabo de acuerdo con los protocolos y condiciones definidos por el fabricante, a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" "la2" y "el" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Los términos "incluye", "tal como" y similares están destinados a transmitir inclusión sin limitación, a menos que se indique específicamente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "que comprende" también incluye específicamente modalidades "que consisten en" y que consisten esencialmente en los elementos citados, a menos que se indique específicamente lo contrario.

El término "aproximadamente" indica y abarca un valor indicado y un rango por encima y por debajo de ese valor. En ciertas modalidades, el término "aproximadamente" indica el valor designado ± 10%, ± 5% o ± 1%. En ciertas modalidades, cuando corresponde, el término "aproximadamente" indica los valores designados ± una desviación estándar de esos valores.

Los términos "TIGIT", "proteína TIGIT" y "antígeno TIGIT" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a TIGIT humano, o cualquier variante (*ej.*, variantes de empalme y variantes alélicas), isoformas y homólogos de especies de TIGIT humano que son expresadas naturalmente por las células, o que son expresadas por las células transfectadas con un gen TIGIT. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es una proteína TIGIT expresada naturalmente por un primate (*ej.*, un mono o un humano), un roedor (*ej.*, un ratón o una rata), un perro, un camello, un gato, una vaca, una cabra, un caballo o una oveja. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es TIGIT humano (hTIGIT; SEQ ID NO: 1). Sin estar limitado por la teoría, se cree que las posiciones 1-21 de la SEQ ID NO: 1 codifican un péptido señal; las posiciones 22-141 de SEQ ID NO: 1 codifican el dominio extracelular de la proteína TIGIT madura; las posiciones 142-162 de SEQ ID NO: 1 codifican un dominio transmembrana; y las posiciones 163-244 de SEQ ID NO: 1 codifican un dominio citoplasmático. Véase UniProt KB - Q495A1 (TIGIT HUMAN), en www.uniprot.org/uniprot/Q495Al, consultado el 28 de septiembre de 2015. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es un TIGIT de mono *cynomolgus* (cTIGIT; SEQ ID NO: 2). En algunos aspectos, la proteína TIGIT es un TIGIT murino (mTIGIT) que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es un TIGIT murino (mTIGIT) que tiene la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 138. Como se usa en el presente documento, si no se especifica una SEQ ID NO, los términos "mTIGIT", "TIGIT murino" y "TIGIT de ratón" significan la SEQ ID NO: 3 y/o SEQ ID NO: 138. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es una proteína TIGIT de longitud completa o sin procesar. En algunos aspectos, la proteína TIGIT es una proteína TIGIT truncada o procesada producida por modificación postraduccional. TIGIT también es conocida por una variedad de sinónimos, que incluyen WUCAM, VSIG9 y Vstm3. El término "inmunoglobulina" se refiere a una clase de proteínas relacionadas estructuralmente que generalmente comprenden dos pares de cadenas de polipéptidos: un

par de cadenas ligeras (L) y un par de cadenas pesadas (H). En una "inmunoglobulina intacta", las cuatro cadenas están interconectadas por enlaces disulfuro. La estructura de inmunoglobulinas ha sido bien caracterizada. Véase, *ej.*, Paul, Fundamental Immunology séptima edición, Ch. 5 (2013) Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA. Brevemente, cada cadena pesada típicamente comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región constante de cadena pesada (CH). La región constante de la cadena pesada típicamente comprende tres dominios, CHI, Cm y CH3 abreviados. Cada cadena ligera típicamente comprende una región variable de cadena ligera (VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de la cadena ligera típicamente comprende un dominio, CL abreviado.

El término "proteína de unión a antígeno" (ABP) se refiere a una proteína que comprende uno o más dominios de unión a antígeno que se unen específicamente a un antígeno o epítopo. En algunas modalidades, el dominio de unión a antígeno se une al antígeno o epítopo con especificidad y afinidad similar a la de los anticuerpos naturales. En algunas modalidades, la ABP comprende un anticuerpo. En algunas modalidades, la ABP consiste en un anticuerpo. En algunas modalidades, la ABP consiste esencialmente en un anticuerpo. En algunas modalidades, la ABP comprende un andamio alternativo. En algunas modalidades, la ABP consiste en un andamio alternativo. En algunas modalidades, la ABP consiste esencialmente en un andamio alternativo. En algunas modalidades, la ABP comprende un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, la ABP consiste en un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, la ABP consiste esencialmente en un fragmento de anticuerpo. Una "ABP TIGIT", "ABP anti-TIGIT" o "ABP específica a TIGIT" es una ABP, como se proporciona aquí, que se une específicamente al antígeno TIGIT. En algunas modalidades, la ABP se une al dominio extracelular de TIGIT. En ciertas modalidades, una ABP TIGIT proporcionada en el presente documento se une a un epítopo de TIGIT que se conserva entre o en medio de proteínas TIGIT de diferentes especies.

El término "anticuerpo" se usa en el presente documento en su sentido más amplio e incluye ciertos tipos de moléculas de inmunoglobulina que comprenden uno o más dominios de unión a antígeno que se unen específicamente a un antígeno o epítopo. Un

anticuerpo incluye específicamente anticuerpos intactos (*ej.*, inmunoglobulinas intactas), fragmentos de anticuerpos y anticuerpos multiespecíficos. Un anticuerpo es un tipo de ABP.

El término "dominio de unión a antígeno" significa la porción de una ABP que es capaz de unirse específicamente a un antígeno o epítopo. Un ejemplo de un dominio de unión a antígeno es un dominio de unión a antígeno formado por un dímero VH-VL de un anticuerpo. Otro ejemplo de un dominio de unión a antígeno es un dominio de unión a antígeno formado por la diversificación de ciertos bucles del décimo dominio de fibronectina tipo III de una Adnectina.

Los términos "anticuerpo de longitud completa", "anticuerpo intacto" y "anticuerpo completo" se usan aquí de manera intercambiable para referirse a un anticuerpo que tiene una estructura sustancialmente similar a una estructura de anticuerpo de origen natural y que tiene cadenas pesadas que comprenden una región Fc. Por ejemplo, cuando se usa para referirse a una molécula de IgG, un "anticuerpo de longitud completa" es un anticuerpo que comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras.

El término "región Fc" significa la región de extremo C-terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina que, en los anticuerpos de origen natural, interactúa con los receptores Fc y ciertas proteínas del sistema del complemento. Las estructuras de las regiones Fc de diversas inmunoglobulinas, y los sitios de glicosilación contenidos en ellas, son conocidos en la técnica. Véase Schroeder y Cavacini, J. Allergy Clin. Immunol, 2010, 125: S41-52, incorporado por referencia en su totalidad. La región Fc puede ser una región Fc de origen natural, o una región Fc modificada como se describe en la técnica o en otra parte de esta descripción.

Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad ("regiones hipervariables (HVR)", también llamadas "regiones determinantes de complementariedad" (CDR)) intercaladas con regiones que están más conservadas. Las regiones más conservadas se denominan regiones marco (FR). Cada VH y VL generalmente comprende tres CDR y cuatro FR, dispuestas en el siguiente orden (de extremo N-terminal a extremo C-terminal): FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 -

FR4. Las CDR están involucradas en la unión al antígeno e influyen en la especificidad del antígeno y la afinidad de unión del anticuerpo. Véase Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª ed. (1991) Servicio de Salud Pública, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD, incorporado por referencia en su totalidad.

La cadena ligera de cualquier especie de vertebrado puede asignarse a uno de dos tipos, llamados kappa (K) y lambda (λ), en función de la secuencia de su dominio constante.

La cadena pesada de cualquier especie de vertebrado puede asignarse a una de cinco clases (o isotipos) diferentes: IgA, IgD, IgE, IgG, y IgM. Estas clases también se designan α, δ, ε, γ y μ, respectivamente. Las clases IgG e IgA se dividen además en subclases en función de las diferencias en la secuencia y función. Los humanos expresan las siguientes subclases: IgGl, IgG2, IgG3, IgG4, IgAl, y IgA2.

Los límites de la secuencia de aminoácidos de una CDR pueden ser determinados por un experto en la técnica usando cualquiera de varios esquemas de numeración conocidos, incluyendo los descritos por Kabat, supra (esquema de numeración "Kabat"); Al-Lazikani, 1997, J. Mol. Biol, 273: 927-948 (esquema de numeración "Chothia"); MacCallum, 1996, J. Mol. Biol. 262: 732-745 (esquema de numeración de "Contacto"); Lefranc, Dev. Comp. Immunol, 2003, 27: 55-77 (esquema de numeración "IMGT"); y Honegge y Pluckthun, J. Mol. Biol, 2001, 309: 657-70 (esquema de numeración "AHo"); cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

La Tabla 1 proporciona las posiciones de CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 identificadas por los esquemas de Kabat y Chothia. Para CDR-H1, la numeración de residuos se proporciona utilizando los esquemas de numeración de Kabat y Chothia.

Las CDR pueden asignarse, por ejemplo, utilizando un software de numeración de anticuerpos, como Abnum, disponible en www.bioinf.org.uk/abs/abnum/, y descrito en Abhinandan y Martin, Immunology, 2008, 45: 3832- 3839, incorporado por referencia en su totalidad.

Tabla 1. Residuos en CDR según esquemas de numeración de Kabat y Chothia.

CDR	**Kabat**	**Chothia**
LI	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97
HI (Numeración Kabat)	H31-H35B	H26-H32 or H34*
HI (Numeración Chothia)	H31-H35	H26-H32
H2	H50-H65	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102

El extremo C-terminal de CDR-H1, cuando se numera utilizando la convención de numeración de Kabat, varía entre H32 y H34, dependiendo de la longitud de la CDR.

El "esquema de numeración de la UE" se usa generalmente cuando se refiere a un residuo en una región constante de cadena pesada de anticuerpo (*ej.*, como se informa en Kabat, Supra). A menos que se indique lo contrario, el esquema de numeración de la UE se utiliza para referirse a los residuos en las regiones constantes de la cadena pesada de anticuerpos descritas en este documento.

Un "fragmento de anticuerpo" comprende una porción de un anticuerpo intacto, tal como la región variable o de unión a antígeno de un anticuerpo intacto. Los fragmentos de anticuerpos incluyen, por ejemplo, fragmentos Fv, fragmentos Fab, fragmentos F $(ab')_2$, fragmentos Fab', fragmentos scFv (sFv) y fragmentos scFv-Fc.

Los fragmentos "Fv" comprenden un dímero unido no covalentemente de un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera.

Los fragmentos "Fab" comprenden, además de los dominios variables de cadena pesada y ligera, el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CHI) de la cadena pesada. Se pueden generar fragmentos Fab, por ejemplo, por métodos recombinantes o por digestión con papaína de un anticuerpo de longitud completa.

Los fragmentos "F(ab')2" contienen dos fragmentos Fab' unidos, cerca de la región de bisagra, por enlaces disulfuro. Los fragmentos F(ab')2 pueden generarse, por ejemplo, por métodos recombinantes o por digestión con pepsina de un anticuerpo intacto. Los fragmentos F(ab') se pueden disociar, por ejemplo, mediante el tratamiento con β-mercaptoetanol.

Los fragmentos de anticuerpo "Fv de cadena sencilla" o "sFv" o "scFv" comprenden un dominio VH y un dominio VL en una cadena polipeptídica única. El VH y el VL generalmente están unidos por un conector peptídico. Véase Pluckthun A. (1994). Se puede usar cualquier enlazador adecuado. En algunas modalidades, el enlazador es un $(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO: 127). En algunas modalidades, n = 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Véase Anticuerpos a partir de Escherichia coli. En Rosenberg M. y Moore G.P. (Eds.), The Pharmacology of Monoclonal Antibodies vol. 113 (págs. 269-315). Springer- Verlag, Nueva York, incorporada por referencia en su totalidad.

Los fragmentos "scFv-Fc" comprenden un scFv unido a un dominio Fc. Por ejemplo, un dominio Fc puede estar unido al extremo C-terminal del scFv. El dominio Fc puede seguir a VH o VL, dependiendo de la orientación de los dominios variables en scFv (es decir, VH -VL o VL -VH). Se puede usar cualquier dominio Fc adecuado conocido en la técnica o descrito aquí. En algunos casos, el dominio Fc comprende un dominio Fc IgG4.

Una "ABP monoespecífica" es una ABP que comprende uno o más sitios de unión que se unen específicamente a un único epítopo. Un ejemplo de una ABP monoespecífica es una molécula de IgG de origen natural que, aunque divalente (es decir, que tiene dos dominios de unión a antígeno), reconoce el mismo epítopo en cada uno de los dos dominios de unión a antígeno. La especificidad de unión puede estar presente en cualquier valencia adecuada.

El término "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos. Una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos comprende anticuerpos que son sustancialmente similares y que se unen al mismo epítopo(s), a excepción de las variantes que normalmente pueden surgir durante la producción del anticuerpo monoclonal. Dichas variantes están generalmente presentes en

cantidades menores. Un anticuerpo monoclonal se obtiene típicamente mediante un proceso que incluye la selección de un anticuerpo sencillo de una pluralidad de anticuerpos. Por ejemplo, el proceso de selección puede ser la selección de un clon único de una pluralidad de clones, como un conjunto de clones de hibridoma, clones de fagos, clones de levadura, clones bacterianos u otros clones de ADN recombinante. El anticuerpo seleccionado puede alterarse adicionalmente, por ejemplo, para mejorar la afinidad por el blanco ("afinidad madurada"), humanizar el anticuerpo, mejorar su producción en cultivo celular y/o reducir su inmunogenicidad en un sujeto.

El término "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo en el que una porción de la cadena pesada y/o ligera se deriva de una fuente o especie particular, mientras que el resto de la cadena pesada y/o ligera se deriva de una fuente o especie diferente.

Las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada del anticuerpo no humano. Un anticuerpo humanizado es generalmente un anticuerpo humano (anticuerpo receptor) en el que los residuos de una o más CDR se reemplazan por residuos de una o más CDR de un anticuerpo no humano (anticuerpo donante). El anticuerpo donante puede ser cualquier anticuerpo no humano adecuado, tal como un ratón, rata, conejo, pollo o anticuerpo de primate no humano que tenga una especificidad, afinidad o efecto biológico deseado. En algunos casos, los residuos de la región marco seleccionados del anticuerpo receptor se reemplazan por los residuos de la región marco correspondientes del anticuerpo donador. Los anticuerpos humanizados también pueden comprender residuos que no se encuentran ni en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo donador. Tales modificaciones pueden hacerse para refinar aún más la función del anticuerpo. Para más detalles, véase Jones, Nature, 1986, 321: 522-525; Riechmann, Nature, 1988, 332: 323-329; y Presta, Curr. Op. Struct. Biol, 1992, 2: 593-596, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

Un "anticuerpo humano" es uno que posee una secuencia de aminoácidos correspondiente a la de un anticuerpo producido por un humano o célula humana, o derivada de una fuente no humana que utiliza un repertorio de anticuerpos humanos o una secuencia codificadora de anticuerpos humanos (*ej.*, obtenidas de fuentes humanas o

diseñadas de novo). Los anticuerpos humanos excluyen específicamente los anticuerpos humanizados.

Una "ABP aislada" o "ácido nucleico aislado" es una ABP o ácido nucleico que se ha separado y/o recuperado de un componente de su entorno natural. Los componentes del entorno natural pueden incluir enzimas, hormonas y otros materiales proteicos o no proteicos. En algunas modalidades, una ABP aislada se purifica en un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de secuencia de aminoácidos interna o de extremo N-terminal, por ejemplo mediante el uso de un secuenciador de copa giratoria. En algunas modalidades, una ABP aislada se purifica hasta homogeneidad mediante electroforesis en gel (*ej.*, SDS-PAGE) bajo condiciones reductoras o no reductoras, con detección mediante tinción de azul de Coomassie o de plata. En algunas modalidades, una ABP aislada puede incluir una ABP in situ dentro de células recombinantes, ya que al menos un componente del entorno natural de la ABP no está presente. En algunos aspectos, se prepara una ABP aislada o un ácido nucleico aislado mediante al menos una etapa de purificación. En algunas modalidades, una ABP aislada o ácido nucleico aislado se purifica al menos al 80%, 85%, 90%, 95% o 99% en peso. En algunas modalidades, una ABP aislada o ácido nucleico aislado se purifica al menos al 80%, 85%, 90%, 95% o 99% en volumen. En algunas modalidades, se proporciona una ABP aislada o ácido nucleico aislado como una solución que comprende al menos 85%, 90%, 95%, 98%, 99% a 100% de ABP o ácido nucleico en peso. En algunas modalidades, se proporciona una ABP aislada o ácido nucleico aislado como una solución que comprende al menos 85%, 90%, 95%, 98%, 99% a 100% de ABP o ácido nucleico en volumen.

La "afinidad" se refiere a la fuerza de la suma total de interacciones no covalentes entre un único sitio de unión de una molécula (*ej.*, una ABP) y su compañero de unión (ej., un antígeno o epítopo). A menos que se indique lo contrario, como se usa en el presente documento, "afinidad" se refiere a la afinidad de unión intrínseca, que refleja una interacción 1: 1 entre miembros de un par de unión (*ej.*, ABP y antígeno o epítopo). La afinidad de una molécula X por su compañero Y puede representarse por la constante de disociación de equilibrio (KD). Los componentes cinéticos que contribuyen a la constante de disociación de equilibrio se describen con más detalle a continuación. La afinidad se

puede medir mediante métodos comunes conocidos en la técnica, incluidos los descritos en este documento, como la tecnología de resonancia de plasmón superficial (SPR) (*ej.*, BIACORE®) o la interferometría de biocapa (*ej.*, FORTEBIO®).

Con respecto a la unión de una ABP a una molécula objetivo, los términos "unirse", "unión específica", "se une específicamente a", "específico a", "se une selectivamente" y "selectivo para" un antígeno particular (*ej.*, un objetivo de polipéptido) o un epítopo en una unión media de antígeno particular que es mediblemente diferente de una interacción no específica o no selectiva (*ej.*, con una molécula no objetivo). La unión específica se puede medir, por ejemplo, midiendo la unión a una molécula objetivo y comparándola con la unión a una molécula no objetivo. La unión específica también se puede determinar mediante la competencia con una molécula de control que imita al epítopo reconocido en la molécula objetivo. En ese caso, la unión específica está indicada si la unión de la ABP a la molécula objetivo es inhibida competitivamente por la molécula de control. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP TIGIT por una molécula diferente a la diana es inferior a aproximadamente el 50% de la afinidad por TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP TIGIT por una molécula diferente a la diana es inferior a aproximadamente el 40% de la afinidad por TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP TIGIT por una molécula diferente a la diana es inferior a aproximadamente el 30% de la afinidad por TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP TIGIT por una molécula diferente a la diana es inferior a aproximadamente el 20% de la afinidad por TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP TIGIT por una molécula diferente a la diana es inferior a aproximadamente el 10% de la afinidad por TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP TIGIT por una molécula diferente a la diana es inferior a aproximadamente el 1% de la afinidad por TIGIT. En algunos aspectos, la afinidad de una ABP TIGIT por una molécula diferente a la diana es inferior a aproximadamente el 0,1% de la afinidad por TIGIT.

El término "ka" (sec^{-1}), como se usa en el presente documento, se refiere a la constante de tasa de disociación de una interacción de antígeno-ABP particular. Este valor también se conoce como el valor k_{0ff}.

El término "ka" ($M^{-1}sec^{-1}$), como se usa en el presente documento, se refiere a la constante de tasa de asociación de una interacción de antígeno-ABP particular. Este valor también se conoce como el valor k_{on}.

El término "K_D" (M), como se usa en el presente documento, se refiere a la constante de disociación de equilibrio de una interacción de antígeno-ABP particular. K_D = ka/k_a. En algunas modaldiades, la afinidad de una ABP se describe en términos de la K_D para una interacción entre dicha ABP y su antígeno. Para mayor claridad, como se conoce en la técnica, un valor K_D más pequeño indica una interacción de afinidad más alta, mientras que un valor K_D más grande indica una interacción de afinidad más baja.

El término "K_A" (M^1), como se usa en el presente documento, se refiere a la constante de equilibrio de asociación de una interacción de antígeno-ABP particular. KA = k_a/kd.

Una ABP "de afinidad madurada" es una ABP con una o más alteraciones (*ej.*, en una o más CDR o FR) en relación con un ABP precursor (es decir, una ABP de la que se deriva o diseña la ABP alterada) que resulta en una mejora en la afinidad de la ABP para su antígeno, en comparación con la ABP original que no posee la(s) alteración(es). En algunas modalidades, una ABP de afinidad madurada tiene afinidad nanomolar o picomolar por el antígeno diana. Las ABPs de afinidad madurada pueden producirse usando una variedad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, Marks. (Bio/Technology, 1992, 10: 779-783, incorporada por referencia en su totalidad) describe la maduración de afinidad mediante la combinación aleatoria de dominios VH y VL. La mutagénesis aleatoria de los residuos de CDR y/o marco se describe, por ejemplo, por Barbas. (Proc. Nat. Acad. Sci. EE.UU., 1994, 91 :3809-3813); Schier, Gene, 1995, 169: 147-155; Yelton, J. Immunol , 1995, 155: 1994-2004; Jackson, J. Immunol, 1995, 154:3310-33199; y Hawkins, J. Mol. Biol, 1992, 226: 889-896; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

Un "inmunoconjugado" es una ABP conjugada con una o más moléculas heterólogas, tales como un agente terapéutico o de diagnóstico.

Las "funciones efectoras" se refieren a aquellas actividades biológicas mediadas por la región Fc de un anticuerpo, cuyas actividades pueden variar dependiendo del isotipo del anticuerpo. Ejemplos de funciones efectoras de anticuerpos incluyen la unión de Clq para activar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), la unión del receptor Fc para activar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP).

Cuando se usa en el presente documento en el contexto de dos o más ABP, el término "compite con" o "compite de manera cruzada con" indica que las dos o más ABP compiten por unirse a un antígeno (*ej.*, TIGIT). En un ensayo de ejemplo, TIGIT se reviste sobre una superficie y se pone en contacto con una primer ABP TIGIT, después de lo cual se agrega una segunda ABP TIGIT. En otro ensayo de ejemplo, una primer ABP TIGIT se reviste sobre una superficie y se pone en contacto con TIGIT, y luego se agrega una segunda ABP TIGIT. Si la presencia de la primer ABP TIGIT reduce la unión de la segunda ABP TIGIT, en cualquier ensayo, las ABP luego compiten entre sí. El término "compite con" también incluye combinaciones de ABP donde una ABP reduce la unión de otra ABP, pero donde no se observa competencia cuando las ABP se agregan en el orden inverso. Sin embargo, en algunas modalidades, la primer y segunda ABP inhiben la unión entre sí, independientemente del orden en que se agregan. En algunas modalidades, una ABP reduce la unión de otra ABP a su antígeno en al menos 25%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, o al menos 95%. Un experto en la materia puede seleccionar las concentraciones de los anticuerpos utilizados en los ensayos de competición en función de las afinidades de las ABP por TIGIT y la valencia de las ABP. Los ensayos descritos en esta definición son ilustrativos, y un experto en la materia puede utilizar cualquier ensayo adecuado para determinar si los anticuerpos compiten entre sí. Los ensayos adecuados se describen, por ejemplo, en Cox, "Immunoassay Methods", en Assay Guidance Manual [Internet], actualizado el 24 de diciembre de 2014 (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92434/; consultado en septiembre 29, 2015); Silman, Citometry, 2001, 44: 30-37; y Finco, J. Pharm. Biomed. Anal, 2011, 54: 351-358; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

El término "epítopo" significa una porción de un antígeno que se une específicamente a una ABP. Los epítopos frecuentemente consisten en residuos de aminoácidos accesibles a la superficie y/o cadenas laterales de azúcar y pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Los epítopos conformacionales y no conformacionales se distinguen en que la unión a los primeros y no a los últimos puede perderse en presencia de solventes desnaturalizantes. Un epítopo puede comprender residuos de aminoácidos que están directamente involucrados en la unión, y otros residuos de aminoácidos, que no están directamente involucrados en la unión. El epítopo al que se une una ABP se puede determinar utilizando técnicas conocidas para la determinación del epítopo, como, por ejemplo, evaluar la unión de la ABP a variantes TIGIT con diferentes mutaciones puntuales, o a variantes TIGIT quiméricas.

De manera similar, el término "paratopo" se refiere a los residuos de aminoácidos en un anticuerpo que se unen al epítopo de una proteína diana.

El "porcentaje" de identidad entre una secuencia de polipéptidos y una secuencia de referencia, se define como el porcentaje de residuos de aminoácidos en la secuencia de polipéptidos que son idénticos a los residuos de aminoácidos en la secuencia de referencia, después de alinear las secuencias e introducir huecos, si es necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad de secuencia. La alineación con el fin de determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos se puede lograr de varias maneras que están dentro de la habilidad en la técnica, por ejemplo, utilizando software informático disponible públicamente tales como el Software BLAST, BLAST-2, ALIGN, MEGALIGN (DNASTAR), CLUSTALW, CLUSTAL OMEGA o MUSCLE. Los expertos en la materia pueden determinar los parámetros apropiados para alinear secuencias, incluidos los algoritmos necesarios para lograr la máxima alineación en toda la longitud de las secuencias que se comparan.

Una "sustitución conservadora" o una "sustitución de aminoácidos conservadora" se refiere a la sustitución de un aminoácido con un aminoácido químicamente o funcionalmente similar. Las tablas de sustitución conservativa que proporcionan

aminoácidos similares son bien conocidas en la técnica. A modo de ejemplo, los grupos de aminoácidos proporcionados en las Tablas 2-4 se consideran, en algunas modalidades, sustituciones conservadoras entre sí.

Tabla 2. Los grupos seleccionados de aminoácidos que se consideran sustituciones conservadoras entre sí, en ciertas modalidades.

Residuos Acidos	D y E
Residuos Alcalinos	K, R y H
Residuos Hidrofílicos sin Carga	S, T, N, y Q
Residuos alifáticos sin carga	G, A, V, L y I
Residuos no Polares sin Carga	C, M, y P
Residuos Aromáticos	F, Y y W

Tabla 3. Los grupos seleccionados adicionalmente de aminoácidos que se consideran sustituciones conservadoras entre sí, en ciertas modalidades.

Grupo 1	A, S, y T
Grupo 2	D y E
Grupo 3	N y Q
Grupo 4	R y K
Grupo 5	I, L y M
Grupo 6	F, Y y W

Tabla 4. Otros grupos seleccionados de aminoácidos que se consideran sustituciones conservadoras entre sí, en ciertas modalidades.

Grupo A	A y G
Grupo B	D y E
Grupo C	N y Q

Grupo D	R, K, y H
Grupo E	I, L, M, V
Grupo F	F, Y y W
Grupo G	S y T
Grupo H	C y M

Se pueden encontrar sustituciones conservadoras adicionales, por ejemplo, en Creighton, Proteíns: Structures and Molecular Properties 2nd ed. (1993) W. H. Freeman & Co., New York, NY. Una ABP generada al hacer una o más sustituciones conservadoras de residuos de aminoácidos en una ABP precursora conocida como "variante conservadoramente modificada".

El término "aminoácido" se refiere a los veinte aminoácidos comunes de origen natural. Los aminoácidos de origen natural incluyen alanina (Ala; A), arginina (Arg; R), asparagina (Asn; N), ácido aspártico (Asp; D), cisteína (Cys; C); ácido glutámico (Glu; E), glutamina (Gin; Q), glicina (Gly; G); histidina (His; H), isoleucina (mentira; I), leucina (Leu; L), lisina (Lys; K), metionina (Met; M), fenilalanina (Phe; F), prolina (Pro; P), serina (Ser; S), treonina (Thr; T), triptófano (Trp; W), tirosina (Tyr; Y) y valina (Val; V).

El término "vector", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de propagar otro ácido nucleico al que está unida. El término incluye el vector como una estructura de ácido nucleico autorreplicante, así como el vector incorporado en el genoma de una célula huésped en la que se ha introducido. Ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de ácidos nucleicos a los que están unidos operativamente. Dichos vectores se denominan en el presente documento como "vectores de expresión".

Los términos "célula huésped", "línea celular huésped" y "cultivo de células huésped" se usan indistintamente y se refieren a células en las que se ha introducido un ácido nucleico exógeno, y la progenie de tales células. Las células huésped incluyen "transformantes" (o "células transformadas") y "transfectantes" (o "células transfectadas"), que incluyen la célula primaria transformada o transfectada y la progenie derivada de las

mismas. Tal progenie puede no ser completamente idéntica en contenido de ácido nucleico a una célula madre y puede contener mutaciones.

El término "tratar" (y variaciones de los mismos como "tratar" o "tratamiento") se refiere a la intervención clínica en un intento de alterar el curso natural de una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita. El tratamiento se puede realizar tanto para la profilaxis como durante el curso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen la prevención de la aparición o recurrencia de la enfermedad, el alivio de síntomas, la disminución de cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, la prevención de metástasis, la disminución de la tasa de progresión de la enfermedad, la mejora o la paliación del estado de la enfermedad y la remisión o mejora del pronóstico.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de una ABP o composición farmacéutica proporcionada en el presente documento que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para tratar una enfermedad o trastorno.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" significa un sujeto mamífero. Sujetos de ejemplos incluyen humanos, monos, perros, gatos, ratones, ratas, vacas, caballos, camellos, cabras, conejos y ovejas. En ciertas modalidades, el sujeto es un humano. En algunas modalidades, el sujeto tiene una enfermedad o afección que puede tratarse con una ABP proporcionada en este documento. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un cáncer. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es una infección viral.

El término "inserto del empaque" se usa para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en empaques comerciales de productos terapéuticos o de diagnóstico (*ej.*, kits) que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, terapia combinada, contraindicaciones y/o advertencias sobre el uso de dichos productos terapéuticos o de diagnóstico.

El término "agente citotóxico", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que inhibe o previene una función celular y/o provoca la muerte o destrucción celular.

Un "agente quimioterapéutico" se refiere a un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Los agentes quimioterapéuticos incluyen "agentes anti-hormonales" o "agentes terapéuticos endocrinos" que actúan para regular, reducir, bloquear o inhibir los efectos de las hormonas que pueden promover el crecimiento del cáncer.

El término "agente citostático" se refiere a un compuesto o composición que detiene el crecimiento de una célula in vitro o in vivo. En algunas modalidades, un agente citostático es un agente que reduce el porcentaje de células en fase S. En algunas modalidades, un agente citostático reduce el porcentaje de células en fase S en al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 40%, al menos aproximadamente un 60% o al menos aproximadamente un 80%.

El término "tumor" se refiere a todo crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Los términos "cáncer", "canceroso", "trastorno de proliferación celular", "trastorno de proliferación" y "tumor" no son mutuamente excluyentes como se menciona aquí. Los términos "trastorno de proliferación celular" y "trastorno de proliferación" se refieren a trastornos que están asociados con cierto grado de proliferación celular anormal. En algunas modalidades, el trastorno proliferativo celular es un cáncer. En algunos aspectos, el tumor es un tumor sólido. En algunos aspectos, el tumor es un tumor maligno hematológico.

El término "composición farmacéutica" se refiere a una preparación que está en tal forma que permite que la actividad biológica de un ingrediente activo contenido en el mismo sea efectiva en el tratamiento de un sujeto, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para el sujeto en las cantidades proporcionadas en la composición farmacéutica.

Los términos "modular" y "modulación" se refieren a reducir o inhibir o, alternativamente, activar o aumentar, una variable mencionada.

Los términos "aumentar" y "activar" se refieren a un aumento del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces o más en una variable recitada.

Los términos "reducir" e "inhibir" se refieren a una disminución del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces o más en una variable recitada.

El término "agonizar" se refiere a la activación de la señalización del receptor para inducir una respuesta biológica asociada con la activación del receptor. Un "agonista" es una entidad que se une y agoniza a un receptor.

El término "antagonizar" se refiere a la inhibición de la señalización del receptor para inhibir una respuesta biológica asociada con la activación del receptor. Un "antagonista" es una entidad que se une y antagoniza a un receptor.

El término "célula T efectora" incluye células T auxiliares (es decir, CD4 +) y células T citotóxicas (es decir, CD8+). Las células T efectoras CD4+ contribuyen al desarrollo de varios procesos inmunológicos, incluida la maduración de células B en células plasmáticas y células B de memoria, y la activación de células T citotóxicas y macrófagos. Las células T efectoras CD8+ destruyen las células infectadas por virus y las células tumorales. Véase Seder y Ahmed, Nature Immunol, 2003, 4: 835-842, incorporado por referencia en su totalidad, para obtener información adicional sobre las células T efectoras.

El término "célula T reguladora" incluye células que regulan la tolerancia inmunológica, por ejemplo, al suprimir las células T efectoras. En algunos aspectos, la célula T reguladora tiene un fenotipo CD4+CD25+Foxp3+. En algunos aspectos, la célula T reguladora tiene un fenotipo CD8+CD25+. Véase Nocentini, Br. J. Pharmacol, 2012,

165: 2089-2099, incorporado por referencia en su totalidad, para obtener información adicional sobre las células T reguladoras que expresan TIGIT.

El término "célula dendrítica" se refiere a una célula profesional presentadora de antígeno capaz de activar una célula T ingenua y estimular el crecimiento y la diferenciación de una célula B.

2. Proteínas de Unión a Antígeno TIGIT

2.1. Unión TIGIT y células Blanco

En este documento, se proporcionan ABPs que se unen específicamente a TIGIT. En algunos aspectos, el TIGIT es hTIGIT (SEQ ID NO: 1). En algunos aspectos, el TIGIT es cTIGIT (SEQ ID NO: 2). En algunos aspectos, el TIGIT es mTIGIT con la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 3. En algunos aspectos, el TIGIT es mTIGIT con la secuencia proporcionada en SEQ ID NO: 138.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas aquí se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO: 1), cTIGIT (SEQ ID NO: 2), y mTIGIT de SEQ ID NO: 3. En algunas modaldiades, las ABP proporcionadas aquí se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO: 1), cTIGIT (SEQ ID NO: 2), y mTIGIT de SEQ ID NO: 138. En algunas modaldiades, las ABP proporcionadas aquí se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO: 1) y cTIGIT (SEQ ID NO: 2). En algunas modalidades, las ABP proporcionadas aquí se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO: 1). En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en este documento no se unen a mTIGIT de la SEQ ID NO: 3. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en este documento no se unen a mTIGIT de la SEQ ID NO: 138.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en la presente se unen específicamente al dominio extracelular de TIGIT.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento es un anticuerpo. En algunas modaldiades, una ABP proporcionada en este documento es un

fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento es un andamio alternativo.

El TIGIT puede expresarse en la superficie de cualquier célula objetivo adecuada. En algunas modalidades, la célula objetivo es una célula T. En algunas modalidades, la célula objetivo es una célula T efectora. En algunas modalidades, la célula objetivo es una célula T reguladora. En algunas modalidades, la célula objetivo es una célula asesina natural (NK). En algunas modalidades, la célula objetivo es una célula T asesina natural (NKT).

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento comprenden una molécula de inmunoglobulina. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento consisten en una molécula de inmunoglobulina. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento consisten esencialmente en una molécula de inmunoglobulina. En algunos aspectos, la molécula de inmunoglobulina comprende un anticuerpo. En algunos aspectos, la molécula de inmunoglobulina consiste en un anticuerpo. En algunos aspectos, la molécula de inmunoglobulina consiste esencialmente en un anticuerpo.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento comprenden una cadena ligera. En algunos aspectos, la cadena ligera es una cadena ligera kappa. En algunos aspectos, la cadena ligera es una cadena ligera lambda. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento comprenden una cadena ligera kappa que comprende la SEQ ID NO: 126.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en este documento comprenden una cadena pesada. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgA. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgD. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgE. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgM. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG1. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG2. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG3. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgG4. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgAl. En algunos aspectos, la cadena pesada es una IgA2.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento comprenden una cadena pesada de IgG4 que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 55 y SEQ ID NO: 56. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento comprenden una cadena pesada de IgG1 que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 57 y SEQ ID NO: 125.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento comprenden un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento consisten en un fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento consisten esencialmente en un fragmento de anticuerpo. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fv. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento F(ab')2. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab'. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento scFv (sFv). En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento scFv-Fc. En algunos aspectos, el fragmento de anticuerpo es un fragmento de un anticuerpo de dominio único.

En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en este documento se deriva de un anticuerpo ilustrativo proporcionado en este documento. En algunas modalidades, los fragmentos de anticuerpos proporcionados aquí no se derivan de un anticuerpo ilustrativo proporcionado aquí y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados aquí para obtener fragmentos de anticuerpos.

En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado se une específicamente a hTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado aquí se une específicamente a cTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado aquí se une específicamente a mTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado aquí se une específicamente a hTIGIT y cTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado aquí se une específicamente a hTIGIT y mTIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado aquí se une específicamente a cTIGIT y mTIGIT. En algunas

modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado aquí se une específicamente a hTIGIT, cTIGIT y mTIGIT.

En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado aquí retiene afinidad, como la medida por KD, para hTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado aquí retiene afinidad, como la medida por KD, para cTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado aquí retiene afinidad, como la medida por KD, para mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado aquí retiene afinidad, como la medida por KD, para hTIGIT y cTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado aquí retiene afinidad, como la medida por KD, para hTIGIT y mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado

de un anticuerpo proporcionado aquí retiene afinidad, como la medida por KD, para cTIGIT y mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo derivado de un anticuerpo proporcionado aquí retiene afinidad, como la medida por KD, para todos los tres de hTIGIT, cTIGIT y mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de tal anticuerpo.

En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en este documento conserva la capacidad de antagonizar TIGIT, como se mide por uno o más ensayos o efectos biológicos descritos en este documento. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en este documento conserva la capacidad de evitar que TIGIT interactúe con uno o más de sus ligandos, como se describe en el presente documento.

En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado aquí compite por unirse a TIGIT con un anticuerpo seleccionado de MAB 1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB 10, MAB 11, MAB 12, MAB13, MAB14, MAB 15, MAB 16, MAB 17, MAB18, MAB19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción.

En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en este documento inhibe la unión de CD155 a TIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en este documento inhibe la unión de CD 112 a TIGIT. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en este documento inhibe la asociación de CD226 con TIGIT.

En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado aquí activa una célula T efectora o una célula asesina natural (NK). En algunas modalidades, un fragmento

de anticuerpo proporcionado aquí disminuye el número de células T reguladoras en un tejido o en circulación. En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en este documento inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora.

En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en este documento no se une específicamente a ninguno de PVRL1, PVRL2, PVRL3 o PVRL4.

En algunas modalidades, un fragmento de anticuerpo proporcionado en este documento se une a TIGIT murino (mTIGIT; SEQ ID NO: 3) con una afinidad más baja (como lo indica una KD más alta) que la afinidad del fragmento de anticuerpo por hTIGIT o no se une a mTIGIT.

En algunas modalidades, un fragmento de un anticuerpo proporcionado en el presente documento se une al mismo epítopo de TIGIT que dicho anticuerpo.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas aquí son anticuerpos monoclonales. En algunas modalidades, las ABP proporcionados aquí son anticuerpos policlonales.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento comprenden un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, las ABP proporcionados en el presente documento consisten en un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, las ABP proporcionados en el presente documento consisten esencialmente en un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento comprenden un anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, las ABP proporcionados en el presente documento consisten en un anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, las ABP proporcionados en el presente documento consisten esencialmente en un anticuerpo humanizado. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento comprenden un anticuerpo humano. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento consisten en un anticuerpo humano. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento consisten esencialmente en un anticuerpo humano.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento tienen maduración por afinidad. En algunos aspectos, las ABPs de afinidad madurada son ABPs de afinidad madurada derivadas de una ABP ilustrativa proporcionada en la presente.

En algunas modaldiades, las ABPs proporcionadas en el presente documento comprenden un andamio alternativo. En algunas modalidades, las ABPs proporcionadas en el presente documento consisten en un andamio alternativo. En algunas modalidades, las ABPs proporcionadas en el presente documento consisten esencialmente en un andamio alternativo. Se puede usar cualquier andamio alternativo adecuado. En algunos aspectos, el andamio alternativo se selecciona de un Adnectin ™, un iMab, un Anticalin®, un EETI-II/AGRP, un dominio Kunitz, un aptámero de péptido de tiorredoxina, un Affibody®, un DARPin, una Affilin, una Tetranectina, un Fynómero y un Avímero.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí inhibe la unión de TIGIT a uno o más ligandos de TIGIT. En algunos aspectos, el ligando de TIGIT se selecciona de uno o más receptores de poliovirus (PVR; CD155) y nectina-2 (CD112, PVRL2). En algunos aspectos, la ABP inhibe la unión de TIGIT a uno o más ligandos de TIGIT en al menos aproximadamente 50%. En algunos aspectos, la ABP inhibe la unión de TIGIT a uno o más ligandos de TIGIT en al menos aproximadamente el 75%. En algunos aspectos, la ABP inhibe la unión de TIGIT a uno o más ligandos de TIGIT en al menos aproximadamente el 90%. En algunos aspectos, la ABP inhibe la unión de TIGIT a uno o más ligandos de TIGIT en al menos aproximadamente el 95%.

En algunas modalidades, una ABP de la invención es una ABP que compite con una ABP ilustrativa proporcionada en este documento. En algunos aspectos, la ABP que compite con la ABP ilustrativa proporcionada en este documento se une al mismo epítopo que una ABP ilustrativa proporcionada en este documento.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí no se une a PVRL4.

Se sabe que cuando un anticuerpo se expresa en células, el anticuerpo se modifica después de la traducción. Ejemplos de la modificación postraduccional incluyen la escisión de la lisina en el extremo C terminal de la cadena pesada por una carboxipeptidasa;

modificación de glutamina o ácido glutámico en el extremo N terminal de la cadena pesada y cadena ligera a ácido piroglutámico por piroglutamilación; glicosilación; oxidación; desamidación y glicación, y se sabe que tales modificaciones postraduccionales ocurren en varios anticuerpos (véase Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, Vol. 97, p. 2426-2447, incorporado por referencia en su totalidad). En algunas modalidades, una ABP de la invención es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se ha sometido a una modificación postraduccional. Ejemplos de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que ha sufrido modificación postraduccional incluyen un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que ha sufrido piroglutamilación en el extremo N terminal de la región variable de la cadena pesada y/o deleción de lisina en el extremo C terminal de la cadena pesada. Se sabe en la técnica que dicha modificación postraduccional debida a la piroglutamilación en el extremo N terminal y la eliminación de lisina en el extremo C terminal no tiene ninguna influencia sobre la actividad del anticuerpo o fragmento del mismo (Analytical Biochemistry, 2006, Vol. 348, p 24-39, incorporado por referencia en su totalidad).

2,2. Secuencias de las proteínas de unión a antígeno TIGIT

2.2.1. Dominios VH

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH seleccionada de SEQ ID NOs: 4-24. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 4. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 5. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 6. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 7. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 8. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 9. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 1l. En algunas modalidades, una ABP

proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 12. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 14. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 15. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 16. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 17. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 18. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 19. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 20. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 21. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 22. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 23. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 24.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH que tiene al menos aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de identidad con una secuencia VH ilustrativa proporcionada en SEQ ID NOs 4-24. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH proporcionada en SEQ ID NOs: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 , 23, 24 o 25 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

2.2.2. Dominios VL

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VL seleccionada de SEQ ID NOs: 25-28. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VL de SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VL de SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VL de SEQ ID NO: 27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VL de SEQ ID NO: 28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VL que tiene al menos aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de identidad con una secuencia VL ilustrativa proporcionada en SEQ ID NOs 25-28. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VL proporcionada en SEQ ID NOs: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 , 23, 24 o 25 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

2.2.3. Combinaciones VH-VL

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH seleccionada de SEQ ID NOs: 4-24 y una secuencia V_L seleccionada a partir de SEQ ID NOs: 25-28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 9 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 10 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 11 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 12 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 13 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 14 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 16 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 17 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 18 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 19 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 20 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 21 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas

modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 22 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 23 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 24 y una secuencia V_L de la SEQ ID NO: 28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 4 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 5 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 6 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una

ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 7 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 8 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 9 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 9 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 9 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 10 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 10 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 10 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 11 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 11 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 11 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 12 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 12 y una

secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 12 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 13 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 13 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 13 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 14 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 14 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 14 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:27. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 15 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 16 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 16 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 16 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 17 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 17 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 17 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 18 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 18 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 18 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 19 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 19 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 19 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 20 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 20 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 20 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 21 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 21 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 21 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:28.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 22 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 22 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 22 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 27.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 23 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 23 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 23 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 27.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 24 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 24 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 24 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 27.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una secuencia VH que tiene al menos aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de identidad con una secuencia VH ilustrativa proporcionada en SEQ ID NOs 4-24, y una secuencia V_L que tiene al menos aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, o 99% de identidad a una secuencia VL ilustrativa proporcionada en la SEQ ID NOs: 25-28. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una secuencia VH proporcionada en SEQ ID NOs: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 sustituciones de aminoácidos, y una secuencia VL sequence proporcionada en SEQ ID NOs: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 , 23, 24 o 25 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y

pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

2.2.4. CDRs

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente comprende una a tres CDR de un dominio VH seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 4-24. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente comprende dos a tres CDR de un dominio VH seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 4-24. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente comprende tres CDR de un dominio VH seleccionado a partir de las SEQ ID NOs: 4-24. En algunos aspectos, las CDR son CDR Kabat. En algunos aspectos, las CDR son CDR Chothia. En algunos aspectos, las CDR son CDR IMGT.

En algunos aspectos, las CDR son CDR que tienen al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-Hl, CDR-H2, o CDR-H3 de la SEQ ID NOs: 4-24. En algunas modalidades, la CDR-Hl es una CDR-Hl de un dominio V_H seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunas modalidades, la CDR-H2 es una CDR-H2 de un dominio VH seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sustituciones de aminoácidos. En algunas modalidades, la CDR-H3 es una CDR-H3 de un dominio VH seleccionado a partir de las SEQ ID NOs: 4-24, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente comprende una a tres CDR de un dominio VL seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 25-28. En algunas

modalidades, una ABP proporcionada en la presente comprende dos a tres CDR de un dominio VL seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 25-28. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente comprende tres CDR de un dominio VL seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 25-28. En algunos aspectos, las CDR son CDR Kabat. En algunos aspectos, las CDR son CDR Chothia. En algunos aspectos, las CDR son CDR IMGT.

En algunas modalidades, las CDR son CDR que tienen al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-L1, CDR-L2, o CDR-L3 de la SEQ ID NOs: 25-28. En algunas modalidades, la CDR-Ll es una CDR-Ll de un dominio V_L seleccionado a partir de las SEQ ID NOs: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituciones de aminoácidos. En algunas modalidades, la CDR-L2 es una CDR-L2 de un dominio VL seleccionado a partir de las SEQ ID NOs: 25-28, con hasta 1, 2, 3, o 4 sustituciones de aminoácidos. En algunas modalidades, la CDR-L3 es una CDR-L3 de un dominio V_L seleccionado a partir de las SEQ ID NOs: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4, o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente comprende una a tres CDR de un dominio VH seleccionado a partir de las SEQ ID NOs: 4-24 y una a tres CDR de un dominio VL seleccionado a partir de las SEQ ID NOs: 25-28. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente comprende dos a tres CDR de un dominio VH seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 4-24 y dos a tres CDR de un dominio VL seleccionado a partir de las SEQ ID NOs: 25-28. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente comprende tres CDR de un dominio VH seleccionado a partir de las SEQ ID NOs: 4-24 y tres CDR de un dominio V_L seleccionado a partir de las SEQ

ID NOs: 25-28. En algunos aspectos, las CDR son CDR Kabat. En algunos aspectos, las CDR son CDR Chothia. En algunos aspectos, las CDR son CDR IMGT.

En algunos aspectos, las CDR son CDR que tienen al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-Hl, CDR-H2, o CDR-H3 de la SEQ ID NOs: 4-24 y al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-L1, CDR-L2, o CDR-L3 de la SEQ ID NOs: 25-28. En algunas modalidades, la CDR-H1 es una CDR-H1 de un dominio VH seleccionado a partir de las SEQ ID NOs: 4-24, hasta con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituciones de aminoácido; la CDR-H2 es una CDR-H2 de un dominio VH seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 4-24, hasta con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sustituciones de aminoácido; la CDR-H3 es una CDR-H3 de un dominio VH seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 4-24, hasta con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sustituciones de aminoácido; la CDR-L1 es una CDR-L1 de un dominio VL seleccionado a partir de SEQ ID NOs: 25-28, hasta con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituciones de aminoácido; la CDR-L2 es una CDR-L2 de un dominio VL seleccionado a partir de las SEQ ID NO: 25-28, hasta con 1, 2, 3, o 4 sustituciones de aminoácido; y la CDR-L3 es una CDR-L3 de un dominio VL seleccionado a partir de las SEQ ID NO: 25-28, con hasta 1, 2, 3, 4, o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35. En algunos aspectos, la CDR-H3 tiene al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 29-35. En algunos aspectos, la CDR-H3 es una CDR-H3 según el sistema de numeración IMGT. En algunas modalidades, la CDR-H3 es una CDR-H3 seleccionada a

partir de las SEQ ID NOs: 29-35, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una CDR-H2 seleccionada de las SEQ ID NO: 36-47. En algunos aspectos, la CDR-H2 tiene al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-H2 de las SEQ ID NO: 36-47. En algunos aspectos, la CDR-H2 es una CDR-H2 según el sistema de numeración Kabat. En algunas modalidades, la CDR-H2 es una CDR-H2 seleccionada a partir de las SEQ ID NOs: 36-47, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una CDR-H1 seleccionada de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62. En algunos aspectos, la CDR-H1 tiene al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-H1 de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62. En algunos aspectos, la CDR-Hl es una CDR-Hl que abarca la CDR-Hl según lo definido por los sistemas de numeración Chothia y Kabat. En

algunas modalidades, la CDR-H1 es una CDR-H1 seleccionada a partir de las SEQ ID NOs: 48-54 o 58-62, hasta con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35 y una CDR-H2 seleccionada a partir de las SEQ ID NO: 36-47. En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35, una CDR-H2 seleccionada a partir de las SEQ ID NO: 36-47, y una CDR-H1 seleccionada a partir de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62. En algunos modalidades, la CDR-H3 tiene al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 29-35, la CDR-H2 tiene al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-H2 de las SEQ ID NO: 36-47, y la CDR-H1 tiene al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-H1 de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62. En algunas modalidades, la CDR-H3 es una CDR-H3 seleccionada a partir de las SEQ ID NOs: 29-35, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 seleccionada a partir de SEQ ID NOs: 36-47, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-H1 es una CDR-H1 seleccionada de SEQ ID NOs: 48-54 o 58-62, hasta con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan

de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende un CDR-L3 seleccionada de SEQ ID NOs: 63-66. En algunos aspectos, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una CDR-L3 de las SEQ ID NO: 63-66. En algunos aspectos, la CDR-L3 es una CDR-L3 según los sistemas de numeración Kabat, Chothia e IMGT. En algunas modalidades, la CDR-L3 es una CDR-L3 seleccionada de las SEQ ID NO: 63-66, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69. En algunos aspectos, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una CDR-L2 de las SEQ ID NO: 67-69. En algunos aspectos, la CDR-L2 es una CDR-L2 según los sistemas de numeración de Kabat y Chothia. En algunas modalidades, la CDR-L2 es una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69, con hasta 1, 2, 3, o 4 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan

de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una CDR-L1 seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72. En algunos aspectos, la CDR-L1 tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una CDR-L1 de las SEQ ID NO: 70-72. En algunos aspectos, la CDR-L1 es una CDR-L1 según los sistemas de numeración de Kabat y Chothia. En algunas modalidades, la CDR-L1 es una CDR-L1 seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende un CDR-L3 seleccionada de SEQ ID NOs: 63-66 y una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende un CDR-L3 seleccionada de SEQ ID NOs: 63-66, una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69, y una CDR-Ll seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72. En algunas modalidades, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una CDR-L3 de las SEQ ID NO: 63-66, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una CDR-L2 de las SEQ ID NO: 67-69, y la CDR-Ll tiene al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-Ll de las SEQ ID NO: 70-72. En algunas modalidades, la CDR-L3 es una CDR-L3 seleccionada a partir de las SEQ ID NOs: 63-66, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2

seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-Ll es una CDR-Ll seleccionada a partir de SEQ ID NOs: 70-72, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABPs descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una CDR-H3 seleccionada de las SEQ ID NO: 29-35, una CDR-H2 seleccionada a partir de las SEQ ID NO: 36-47, una CDR-H1 seleccionada a partir de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62, una CDR-L3 seleccionada de las SEQ ID NO: 63-66, una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69, y una CDR-Ll seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72. En algunas modalidades, la CDR-H3 tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una CDR-H3 de las SEQ ID NO: 29-35, la CDR-H2 tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una CDR-H2 de las SEQ ID NOs: 36-47, la CDR-H1 tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una CDR-H1 de las SEQ ID NO: 48-54 o 58-62, la CDR-L3 tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una CDR-L3 de las SEQ ID NO: 63-66, la CDR-L2 tiene al menos aproximadamente 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad con una CDR-L2 de las SEQ ID NO: 67-69, y la CDR-Ll tiene al menos 50%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95% de identidad aproximadamente con una CDR-Ll de las SEQ ID NO: 70-72. En algunas modalidades, la CDR-H3 es una CDR-H3 seleccionada a partir de las SEQ ID NOs: 29-35, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H2 es una CDR-H2 seleccionada a partir de SEQ ID NOs: 36-47, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituciones de aminoácidos; la CDR-H1 es una CDR-H1 seleccionada a partir de SEQ ID NOs: 48-54 o 58-62, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L3 es una CDR-L3 seleccionada de SEQ ID NOs:

63-66, con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos; la CDR-L2 es una CDR-L2 seleccionada de las SEQ ID NO: 67-69, con hasta 1, 2, 3 o 4 sustituciones de aminoácidos; y la CDR-L1 es una CDR-L1 seleccionada de las SEQ ID NO: 70-72, con hasta 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituciones de aminoácidos. En algunos aspectos, las sustituciones de aminoácidos son sustituciones conservadoras de aminoácidos. En algunas modalidades, las ABP descritas en este párrafo se denominan en el presente documento "variantes". En algunas modalidades, tales variantes se derivan de una secuencia proporcionada en este documento, por ejemplo, por maduración de afinidad, mutagénesis dirigida al sitio, mutagénesis aleatoria o cualquier otro método conocido en la técnica o descrito en este documento. En algunas modalidades, tales variantes no se derivan de una secuencia proporcionada en el presente documento y pueden, por ejemplo, aislarse de novo de acuerdo con los métodos proporcionados en el presente documento para obtener ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 29, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 36, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 48, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 63, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 67, y una CDR-L 1 de la SEQ ID NO: 70.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 29, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 37, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 49, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 63, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 67, y una CDR-L 1 de la SEQ ID NO: 70.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 29, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 37, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 50, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 63, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 67, y una CDR-L 1 de la SEQ ID NO: 70.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 30, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 37, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 50, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 63, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 67, y una CDR-L 1 de la SEQ ID NO: 70.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 29, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 38, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 50, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 63, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 67, y una CDR-L 1 de la SEQ ID NO: 70.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 39, una CDR-Hl de la SEQ ID NO: 51, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 71.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 52, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 68 y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 71.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 41, una CDR-Hl de la SEQ ID NO: 53, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 68, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 71.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 31, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 54, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 68 y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 71.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 32, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 54, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 68 y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 71.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 32, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 40, una

CDR-H1 de la SEQ ID NO: 54, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 68 y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 71.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 32, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 40, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 54, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 64, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 68 y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 71.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 33, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 42, una CDR-Hl de la SEQ ID NO: 58, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 72.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 33, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 42, una CDR-Hl de la SEQ ID NO: 59, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 72.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 33, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 43, una CDR-Hl de la SEQ ID NO: 60, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 72.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 34, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 43, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 60, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 72.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 34, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 44, una CDR-H1 de la SEQ ID NO: 61, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 72.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 33, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 44, una CDR-Hl de la SEQ ID NO: 59, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 65, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 72.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 35, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 45, una CDR-Hl de la SEQ ID NO: 62, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 66, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 72.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 35, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 46, una CDR-Hl de la SEQ ID NO: 62, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 66, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 72.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una CDR-H3 de la SEQ ID NO: 35, una CDR-H2 de la SEQ ID NO: 47, una CDR-Hl de la SEQ ID NO: 62, una CDR-L3 de la SEQ ID NO: 66, una CDR-L2 de la SEQ ID NO: 69, y una CDR-L1 de la SEQ ID NO: 72.

2.2.5. Cadenas Pesadas y Cadenas Ligeras

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende un VH seleccionado de un VH de las SEQ ID NO: 4-24 (o una variante descrita en este documento) y una región constante seleccionada de las SEQ ID NO: 55-57 o 125. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente comprende un VL seleccionado de un VL de las SEQ ID NO: 25-28 (o una variante descrita aquí) y una región constante de la SEQ ID NO: 126.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 79. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 80. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena ligera de

la SEQ ID NO: 81. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 79 y una cadena ligera de la SEQ ID NO: 81. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 80; y una cadena ligera de SEC ID NO: 81.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 82. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 83. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 82; y una cadena ligera de SEC ID NO: 81. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 83; y una cadena ligera de SEC ID NO: 81.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 84. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 85. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 84; y una cadena ligera de SEC ID NO: 81. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 85; y una cadena ligera de SEC ID NO: 81.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 86. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 87. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 86; y una cadena ligera de SEC ID NO: 81. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 87; y una cadena ligera de SEC ID NO: 81.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 88. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 89. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:

88; y una cadena ligera de SEC ID NO: 81. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 89; y una cadena ligera de SEC ID NO: 81.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 90. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 91. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena ligera de la SEQ ID NO: 92. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 90 y una cadena ligera de la SEQ ID NO: 92. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 91; y una cadena ligera de SEC ID NO: 92.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 93. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 94. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 93 y una cadena ligera de la SEQ ID NO: 92. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 94; y una cadena ligera de SEC ID NO: 92.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 95. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 96. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 95 y una cadena ligera de la SEQ ID NO: 92. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 96; y una cadena ligera de SEC ID NO: 92.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 97. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 98. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID

NO: 97 y una cadena ligera de la SEQ ID NO: 92. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 98 y una cadena ligera de la SEQ ID NO: 92.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 99. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 100. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 99 y una cadena ligera de la SEQ ID NO: 92. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 100; y una cadena ligera de SEC ID NO: 92.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 101. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 102. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 101; y una cadena ligera de SEC ID NO: 92. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 102; y una cadena ligera de SEC ID NO: 92.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 103. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 104. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 103; y una cadena ligera de SEC ID NO: 92. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 104; y una cadena ligera de SEC ID NO: 92.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 105. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 106. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena ligera de la SEQ ID NO: 107. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí

comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 105; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 106; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 108. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 109. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 108; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 109; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 110. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 111. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 110; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 111; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 112. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 113. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 112; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 113; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 114. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 115. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 114; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107. En algunas modalidades, una APB

proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 115; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 116. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 117. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 116; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 117; y una cadena ligera de SEC ID NO: 107.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 118. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 119. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena ligera de la SEQ ID NO: 120. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 118; y una cadena ligera de SEC ID NO: 120. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 119; y una cadena ligera de la SEC ID NO: 120.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 121. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 122. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 121; y una cadena ligera de SEC ID NO: 120. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 122; y una cadena ligera de SEC ID NO: 120.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 123. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 124. En algunas modalidades, una APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 123; y una cadena ligera de SEC ID NO: 120. En algunas modalidades, una

APB proporcionada aquí comprende una cadena pesada de la SEQ ID NO: 124; y una cadena ligera de SEC ID NO: 120.

2.2.6. Secuencias de Consenso

En algunas modalidades, se proporciona aquí una primera familia de ABP, en donde una ABP de dicha familia comprende las siguientes seis secuencias de CDR: (a) una CDR-H3 que tiene la secuencia A-R-D-G-V-L-Xi-L-N-K-R-S-F-D-I, en donde Xi es A o T (SEQ ID NO: 128); (b) una CDR-H2 que tiene la secuencia S-I-Y-Y-S-G-X2-T-Y-Y-N-P-S-L-K-S, en donde X_2 es S, Q o G (SEQ ID NO: 129); (c) una CDR-H1 que tiene la secuencia G-S-I-X3-S-G-X4-Y-Y-W-G, en donde X_3 es E o A, y X_4 es L, V o S (SEQ ID NO: 130); (d) una CDR-L3 que tiene la secuencia QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64); (e) una CDR-L2 que tiene la secuencia GASSRAT (SEQ ID NO: 68); y (f) una CDR-Ll que tiene la secuencia RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71). En algunas modalidades, se proporciona aquí una ABP dentro de dicha primera familia.

En algunas modalidades, se proporciona aquí una segunda familia de ABP, en donde una ABP de dicha familia comprende las siguientes seis secuencias de CDR: (a) una CDR-H3 que tiene la secuencia A-R-D-A-N- Y-Y-G-Xi-A-W-A-F-D-P, en donde Xi es S o G (SEQ ID NO: 131); (b) una CDR-H2 que tiene la secuencia S-I-Y-Y-S-G-X2-T-F-Y-N-P-S-L-K-X3, en donde X_2 es S o A, y X_3 es S o G (SEQ ID NO: 132); (c) una CDR-H1 que tiene la secuencia GSI-X4-S-X5-X6-X7-YWG, en donde X_4 es S o T, X_5 es S o T, X_6 es S o K y X_7 es H o Y (SEQ ID NO: 133); (d) una CDR-L3 que tiene la secuencia QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63); (e) una CDR-L2 que tiene la secuencia DASNRAT (SEQ ID NO: 67); y (f) una CDR-Ll que tiene la secuencia RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70). En algunas modalidades, se proporciona aquí una ABP dentro de dicha segunda familia.

En algunas modalidades, se proporciona aquí una tercera familia de ABP, en donde una ABP de dicha familia comprende las siguientes seis secuencias de CDR: (a) una CDR-H3 que tiene la secuencia A-R-G-G-R-T-T-W-I-G-A-Xi-D-I, en donde Xi es F o L (SEQ ID NO: 134); (b) una CDR-H2 que tiene la secuencia I- I-N-P-S-X2-G-L-T-S-Y-A-X3-K-F-Q-G, en donde X_2 es L o I, y X_3 es Q o R (SEQ ID NO: 135); (c) una CDR-H1 que tiene la secuencia Y-T-F-X4-X5-Y-Y-X6-H, en donde X_4 es G, P o R, X_5 es N, A o E, y X_6 es M

o I (SEQ ID NO: 136); (d) una CDR-L3 que tiene la secuencia QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65); (e) una CDR-L2 que tiene la secuencia GASTRAT (SEQ ID NO: 69); y (f) una CDR-L1 que tiene la secuencia RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72). En algunas modalidades, se proporciona aquí una ABP dentro de dicha tercera familia.

En algunas modalidades, se proporciona aquí una cuarta familia de ABP, en donde una ABP de dicha familia comprende las siguientes seis secuencias de CDR: (a) una CDR-H3 que tiene la secuencia ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35); (b) una CDR-H2 que tiene la secuencia Xi-I-N-P-S-M-G-A- T-S-Y-X2-Q-K-F-X3-G, en donde Xi es V o I, X_2 es A o T, y X_3 es Q o R (SEQ ID NO: 137); (c) una CDR-H1 que tiene la secuencia YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62); (d) una CDR-L3 que tiene la secuencia QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66); (e) una CDR-L2 que tiene la secuencia GASTRAT (SEQ ID NO: 69); y (f) una CDR-L1 que tiene la secuencia RASQSVSSNLA, (SEQ ID NO: 72). En algunas modalidades, se proporciona aquí una ABP dentro de dicha cuarta familia.

2.2.7. Propiedades Funcionales de las Variantes ABP

Como se describió anteriormente, y en otra parte de esta descripción, se proporcionan aquí variantes ABP definidas en base al porcentaje de identidad a una secuencia ABP ilustrativa proporcionada en este documento, o la sustitución de residuos de aminoácidos en comparación con una secuencia ABP ilustrativa proporcionada en este documento.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada aquí tiene especificidad para hTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada aquí tiene especificidad para cTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada aquí tiene especificidad para mTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada aquí tiene especificidad para hTIGIT y cTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada aquí tiene especificidad para hTIGIT y mTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada aquí tiene especificidad para cTIGIT y mTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada aquí tiene especificidad para hTIGIT, cTIGIT y mTIGIT.

En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia ABP ilustrativa proporcionada aquí retiene afinidad, medida por KD, para hTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de dicha ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia ABP ilustrativa proporcionada aquí retiene afinidad, medida por KD, para cTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de dicha ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia ABP ilustrativa proporcionada aquí retiene afinidad, medida por KD, para mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de dicha ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia ABP ilustrativa proporcionada aquí retiene afinidad, medida por KD, tanto para hTIGIT como para cTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de dicha ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia ABP ilustrativa proporcionada aquí retiene afinidad, medida por KD, tanto para hTIGIT como para mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de dicha ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia ABP ilustrativa proporcionada aquí retiene afinidad, medida por

KD, tanto para cTIGIT como para mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de dicha ABP ilustrativa. En algunas modalidades, una variante de una ABP que se deriva de una secuencia ABP ilustrativa proporcionada aquí retiene afinidad, medida por KD, para los tres hTIGIT, cTIGIT y mTIGIT que está dentro de aproximadamente 1,5 veces, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 9 veces o aproximadamente 10 veces la afinidad de dicha ABP ilustrativa.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en este documento conserva la capacidad de antagonizar TIGIT, tal como se mide mediante uno o más ensayos o efectos biológicos descritos en este documento. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en este documento conserva la capacidad de evitar que TIGIT interactúe con uno o más de sus ligandos, como se describe en este documento.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en este documento compite por unirse a TIGIT con un anticuerpo seleccionado de MAB 1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB 10, MAB 11, MAB 12, MAB13, MAB14, MAB 15, MAB 16, MAB 17, MAB 18, MAB 19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en este documento inhibe la unión de CD155 a TIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada aquí inhibe la unión de CD 112 a TIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada aquí inhibe la asociación de CD226 con TIGIT.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada aquí activa una célula T efectora o una célula asesina natural (NK). En algunas modaldidades, una variante de una ABP proporcionada en este documento disminuye el número de células T reguladoras en un tejido o en circulación. En algunas modalidades, una variante de una

ABP proporcionada aquí inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en este documento no se une específicamente a ninguno de PVRL1, PVRL2, PVRL3 o PVRL4.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en el presente documento se une a TIGIT murino (SEQ ID NO: 3) con una afinidad más baja (como lo indica una KD más alta) que la afinidad de la ABP por hTIGIT, o no se une a mTIGIT. En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en el presente documento se une a TIGIT murino (SEQ ID NO: 138) con una afinidad más baja (como lo indica una KD más alta) que la afinidad de la ABP por hTIGIT, o no se une a mTIGIT.

En algunas modalidades, una variante de una ABP proporcionada en el presente documento une el mismo epítopo de TIGIT como dicha ABP.

2.2.8. Otras Propiedades Funcionales de las ABP

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una o más de las características enumeradas en los siguientes (a) - (j): (a) compite por unirse a TIGIT con un anticuerpo seleccionado de MAB 1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB 10, MAB11, MAB12, MAB13, MAB 14, MAB15, MAB 16, MAB 17, MAB18, MAB19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción; (b) inhibe la unión de CD155 a TIGIT; (c) inhibe la unión de CD112 a TIGIT; (d) inhibe la asociación de CD226 con TIGIT; (e) activa una célula T efectora o una célula asesina natural (NK); (f) disminuye el número de células T reguladoras en un tejido o en circulación; (g) inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora; (h) no se une específicamente a ninguno de PVRL1, PVRL2, PVRL3 o PVRL4; (i) se une específicamente a TIGIT de mono *Cynomolgus* (cTIGIT; SEQ ID NO: 2); o (j) se une a TIGIT murino (mTIGIT; SEQ ID NO: 3) con una afinidad más baja (como lo indica una KD más alta) que la afinidad de la ABP por hTIGIT, o no se une a mTIGIT. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene dos o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP

proporcionada en este documento tiene tres o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene cuatro o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene cinco o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene seis o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene siete o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene ocho o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene nueve o más de las características enumeradas en los anteriores (a)-(j). En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene todas las diez características enumeradas en los anteriores (a)-(j).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí exhibe una combinación de las características enumeradas en los siguientes (a)-(j): (a) compite por unirse a TIGIT con un anticuerpo seleccionado de MAB 1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB 10, MAB11, MAB 12, MAB13, MAB 14, MAB 15, MAB 16 , MAB 17, MAB 18, MAB 19, MAB20 o MAB21, cada uno como se proporciona en la Tabla 5 de esta descripción; (b) inhibe la unión de CD 155 a TIGIT; (c) inhibe la unión de CD112 a TIGIT; (d) inhibe la asociación de CD226 con TIGIT; (e) activa una célula T efectora o una célula asesina natural (NK); (f) disminuye el número de células T reguladoras en un tejido o en circulación; (g) inhibe la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora; (h) no se une específicamente a ninguno de PVRL1, PVRL2, PVRL3 o PVRL4; (i) se une específicamente a TIGIT de mono *Cynomolgus* (cTIGIT; SEQ ID NO: 2); o (j) se une a TIGIT murino (mTIGIT; SEQ ID NO: 3) con una afinidad más baja (como lo indica una KD más alta) que la afinidad de la ABP por hTIGIT, o no se une a mTIGIT. En algunas modalidades, dicha ABP exhibe una combinación de las características seleccionadas de (a y b), (a y c), (a y d), (a y e), (a y f), (a y g), (a y h), (a e i), (a y j), (by a), (byc), (byd), (bye), (byf), (b y g), (b y h), (b e i), (b y j), (c y a), (c y b), (c y d), (c y e), (c y f), (c y g), (c y h), (c e i), (c y j), (d y a), (d y b), (d y c), (d y e), (d y f), (d y g), (d y h), (d e i), (d y j), (e y a), (e y b), (e y c), (e y d), (e y f), (e y g), (e y h), (e e i), (e y j), (f y a), (f y

b), (f y c), (f y d), (f y e), (f y g), (f y h), (f e i), (f y j), (g y a), (g y b), (g y c), (g y d), (g y e), (g y f), (g y h), (g e i), (g y j), (h y a), (h y b), (h y c), (h y d), (h y e), (h y f), (h y g), (h e i), (h y j), (i y a), (i y b), (i y c), (i y d), (i y e), (i y f), (i y g), (i y h), (i y j), (j y a), (j y b), (j y c), (j y d), (j y e), (j y f), (j y g), (j y h) y (j e i). En algunas modalidades, tal ABP exhibe una combinación de las características seleccionadas a partir de (a y b y c), (a y b y d), (a y b y e), (a y b y f), (a y b y g), (a y b y h), (a y b y i), (a y b y j), (a y c y b), (a y c y d), (a y c y e), (a y c y f), (a y c y g), (a y c y h), (a y c y i), (a y c y j), (a y d y b), (a y d y c), (a y d y e), (a y d y f), (a y d y g), (a y d y h), (a y d y i), (a y d y j), (a y e y b), (a y e y c), (a y e y d), (a y e y f), (a y e y g), (a y e y h), (a y e y i), (a y e y j), (a y f y b), (a y f y c), (a y f y d), (a y f y e), (a y f y g) , (a y f y h), (a y f y i), (a y f y j), (a y g y b), (a y g y c), (a y g y d), (a y g y e), (a y g y f), (a y g y h), (a y g y i), (a y g y j), (a y h y b), (a y h y c), (a y h y d), (a y h y e), (a y h y f), (a y h y g), (a y h y i), (a y h y j), (a y i y b), (a y i y c), (a y i y d), (a y i y e), (a y i y f), (a y i y g), (a y i y h), (a y i y j), (a y j y b), (a y j y c), (a y j y d), (a y j y e), (a y j y f), (a y j y g), (a y j y h), (a y j y i), (b y a y j), (b y a y c), (b y a y d), (b y a y e), (b y a y f), (b y a y g), (b y a y h), (b y a y i), (b y c y j), (b y c y a), (b y c y d), (b y c y e), (b y c y f), (b y c y g), (b y c y h), (b y c y i), (b y d y j), (b y d y a), (b y d y c), (b y d y e), (b y d y f), (b y d y g), (b y d y h) , (b y d y i), (b y e y j), (b y e y a), (b y e y c), (b y e y d), (b y e y f), (b y e y g), (b y e y h), (b y e y i), (b y f y j), (b y f y a), (b y f y c), (b y f y d), (b y f y e), (b y f y g), (b y f y h), (b y f y i), (b y g y j), (b y g y a), (b y g y c), (b y g y d), (b y g y e), (b y g y f), (b y g y h), (b y g y i), (b y h y j), (b y h y a), (b y h y c), (b y h y d), (b y h y e), (b y h y f), (b y h y g), (b y h y i), (b y i y j), (b y i y a), (b y i y c), (b y i y d), (b y i y e), (b y i y f), (b y i y g), (b y i y h), (b y j y i), (b y j y a), (b y j y c), (b y j y d), (b y j y e), (b y j y f), (b y j y g), (b y j y h), (c y a y i), (c y a y j), (c y a y b), (c y a y d), (c y a y e), (c y a y f), (c y a y g), (c y a y h), (c y b y i), (c y b y j), (c y b y a), (c y b y d), (c y b y e), (c y b y f), (c y b y g), (c y b y h), (c y d y i), (c y d y j), (c y d y a), (c y d y b), (c y d y e), (c y d y f) , (c y d y g), (c y d y h), (c y e y i), (c y e y j), (c y e y a), (c y e y b), (c y e y d), (c y e y f), (c y e y g), (c y e y h), (c y f y i), (c y f y j), (c y f y a), (c y f y b), (c y f y d), (c y f y e), (c y f y g), (c y f y h), (c y g y i), (c y g y j), (c y g y a), (c y g y b), (c y g y d), (c y g y e), (c y g y f), (c y g y h), (c y h y i), (c y h y j), (c y h y a), (c y h y b), (c y h y d), (c y h y e), (c y h y f), (c y h y g), (c y i y h), (c y i y j), (c y i y a), (c y i y b), (c y i y d), (c y i y e), (c y i y f), (c y i y g), (c y j y h), (c y j y i), (c y j y a), (c y j y b), (c y j y d), (c y j y e), (c y j y f), (c y j y

g), (d y a y h), (d y a y i), (d y a y j), (d y a y b), (d y a y c), (d y a y e), (d y a y f), (d y a y g), (d y b y h), (d y b y i), (d y b y j), (d y b y a), (d y b y c), (d y b y e), (d y b y f), (d y b y g), (d y c y h), (d y c y i), (d y c y j), (d y c y a), (d y c y b), (d y c y e), (d y c y f), (d y c y g), (d y e y h), (d y e y i), (d y e y j), (d y e y a), (d y e y b), (d y e y c), (d y e y f), (d y e y g), (d y f y h), (d y f y i), (d y f y j), (d y f y a), (d y f y b), (d y f y c), (d y f y e), (d y f y g), (d y g y h), (d y g y i), (d y g y j), (d y g y a), (d y g y b), (d y g y c), (d y g y e), (d y g y f), (d y h y g), (d y h y i), (d y h y j), (d y h y a), (d y h y b), (d y h y c), (d y h y e), (d y h y f), (d y i y g), (d y i y h), (d y i y j), (d y i y a), (d y i y b), (d y i y c), (d y i y e), (d y i y f), (d y j y g), (d y j y h), (d y j y i), (d y j y a), (d y j y b), (d y j y c), (d y j y e), (d y j y f), (e y a y g), (e y a y h), (e y a y i), (e y a y j), (e y a y b), (e y a y c), (e y a y d), (e y a y f), (e y b y g), (e y b y h), (e y b y i), (e y b y j), (e y b y a), (e y b y c), (e y b y d), (e y b y f), (e y c y g), (e y c y h), (e y c y i), (e y c y j), (e y c y a), (e y c y b), (e y c y d), (e y c y f), (e y d y g), (e y d y h), (e y d y i), (e y d y j), (e y d y a), (e y d y b), (e y d y c), (e y d y f), (e y f y g), (e y f y h), (e y f y i), (e y f y j), (e y f y a), (e y f y b), (e y f y c), (e y f y d), (e y g y f), (e y g y h), (e y g y i), (e y g y j), (e y g y a), (e y g y b), (e y g y c), (e y g y d), (e y h y f), (e y h y g), (e y h y i), (e y h y j), (e y h y a), (e y h y b), (e y h y c), (e y h y d), (e y i y f), (e y i y g), (e y i y h), (e y i y j), (e y i y a), (e y i y b), (e y i y c), (e y i y d), (e y j y f), (e y j y g), (e y j y h), (e y j y i), (e y j y a), (e y j y b), (e y j y c), (e y j y d), (f y a y e), (f y a y g), (f y a y h), (f y a y i), (f y a y j), (f y a y b), (f y a y c), (f y a y d), (f y b y e), (f y b y g), (f y b y h), (f y b y i), (f y b y j), (f y b y a), (f y b y c), (f y b y d), (f y c y e), (f y c y g), (f y c y h), (f y c y i), (f y c y j), (f y c y a), (f y c y b), (f y c y d), (f y d y e), (f y d y g), (f y d y h), (f y d y i), (f y d y j), (f y d y a), (f y d y b), (f y d y c), (f y e y d), (f y e y g), (f y e y h), (f y e y i), (f y e y j), (f y e y a), (f y e y b), (f y e y c), (f y g y d), (f y g y e), (f y g y h), (f y g y i), (f y g y j), (f y g y a), (f y g y b), (f y g y c), (f y h y d), (f y h y e), (f y h y g), (f y h y i), (f y h y j), (f y h y a), (f y h y b), (f y h y c), (f y i y d), (f y i y e), (f y i y g), (f y i y h), (f y i y j), (f y i y a), (f y i y b), (f y i y c), (f y j y d) , (f y j y e), (f y j y g), (f y j y h), (f y j y i), (f y j y a), (f y j y b), (f y j y c), (g y a y d), (g y a y e), (g y a y f), (g y a y h), (g y a y i), (g y a y j), (g y a y b), (g y a y c), (g y b y d), (g y b y e), (g y b y f), (g y b y h), (g y b y i), (g y b y j), (g y b y a), (g y b y c), (g y c y d), (g y c y e), (g y c y f) , (g y c y h), (g y c y i), (g y c y j), (g y c y a), (g y c y b), (g y d y c), (g y d y e), (g y d y f), (g y d y h), (g y d y i), (g y d y j), (g y d y a), (g y d y b), (g y e y c), (g y e y d), (g y e y f), (g y e y h), (g y e y i), (g y e y

j), (g y e y a), (g y e y b), (g y f y c), (g y f y d), (g y f y e), (g y f y h), (g y f y i), (g y f y j), (g y f y a), (g y f y b), (g y h y c), (g y h y d), (g y h y e) , (g y h y f), (g y h y i), (g y h y j), (g y h y a), (g y h y b), (g y i y c), (g y i y d), (g y i y e), (g y i y f), (g y i y h), (g y i y j), (g y i y a), (g y i y b), (g y j y c), (g y j y d), (g y j y e), (g y j y f), (g y j y h), (g y j y i), (g y j y a), (g y j y b), (h y a y c), (h y a y d), (h y a y e), (h y a y f), (h y a y g) , (h y a y i), (h y a y j), (h y a y b), (h y b y c), (h y b y d), (h y b y e), (h y b y f), (h y b y g), (h y b y i), (h y b y j), (h y b y a), (h y c y b), (h y c y d), (h y c y e), (h y c y f), (h y c y g), (h y c y i), (h y c y j), (h y c y a), (h y d y b), (h y d y c), (h y d y e), (h y d y f), (h y d y g), (h y d y i), (h y d y j), (h y d y a), (h y e y b), (h y e y c), (h y e y d), (h y e y f), (h y e y g), (h y e y i), (h y e y j), (h y e y a), (h y f y b), (h y f y c), (h y f y d), (h y f y e), (h y f y g), (h y f y i), (h y f y j), (h y f y a), (h y g y b), (h y g y c), (h y g y d), (h y g y e), (h y g y f), (h y g y i), (h y g y j), (h y g y a), (h y i y b), (h y i y c), (h y i y d), (h y i y e), (h y i y f), (h y i y g), (h y i y j), (h y i y a), (h y j y b), (h y j y c), (h y j y d), (h y j y e), (h y j y f), (h y j y g), (h y j y i), (h y j y a), (i y a y b), (i y a y c), (i y a y d), (i y a y e) , (i y a y f), (i y a y g), (i y a y h), (i y a y j), (i y b y a), (i y b y c), (i y b y d), (i y b y e), (i y b y f), (i y b y g), (i y b y h), (i y b y j), (i y c y a), (i y c y b), (i y c y d), (i y c y e), (i y c y f), (i y c y g), (i y c y h), (i y c y j), (i y d y a), (i y d y b), (i y d y c), (i y d y e), (i y d y f), (i y d y g), (i y d y h), (i y d y j), (i y e y a), (i y e y b), (i y e y c), (i y e y d), (i y e y f) , (i y e y g), (i y e y h), (i y e y j), (i y f y a), (i y f y b), (i y f y c), (i y f y d), (i y f y e), (i y f y g), (i y f y h), (i y f y j), (i y g y a), (i y g y b), (i y g y c), (i y g y d), (i y g y e), (i y g y f), (i y g y h), (i y g y j), (i y h y a), (i y h y b), (i y h y c), (i y h y d), (i y h y e), (i y h y f), (i y h y g), (i y h y j), (i y j y a), (i y j y b), (i y j y c), (i y j y d), (i y j y e), (i y j y f), (i y j y g), (i y j y h), (j y a y i), (j y a y b), (j y a y c), (j y a y d), (j y a y e), (j y a y f), (j y a y g), (j y a y h), (j y b y i), (j y b y a), (j y b y c), (j y b y d), (j y b y e), (j y b y f), (j y b y g), (j y b y h), (j y c y i), (j y c y a), (j y c y b), (j y c y d), (j y c y e), (j y c y f), (j y c y g), (j y c y h), (j y d y i), (j y d y a), (j y d y b), (j y d y c), (j y d y e), (j y d y f), (j y d y g), (j y d y h), (j y e y i), (j y e y a), (j y e y b), (j y e y c), (j y e y d), (j y e y f), (j y e y g), (j y e y h), (j y f y i), (j y f y a), (j y f y b), (j y f y c), (j y f y d), (j y f y e), (j y f y g), (j y f y h), (j y g y i), (j y g y a), (j y g y b), (j y g y c), (j y g y d), (j y g y e), (j y g y f), (j y g y h), (j y h y i), (j y h y a), (j y h y b), (j y h y c), (j y h y d), (j y h y e), (j y h y f), (j y h y g), (j y i y h), (j y i y a), (j y i y b), (j y i y c), (j y i y d), (j y i y e), (j y i y f), y (j y i y g).

2,3. Líneas Germinales

Las ABPs proporcionadas en el presente documento pueden comprender cualquier secuencia de línea germinal VH y VL adecuada.

En algunas modalidades, la región VH de una ABP proporcionada aquí es de la línea germinal VH4. En algunas modalidades, la región VH de una ABP proporcionada aquí es de la línea germinal VH1.

En algunas modalidades, la región VH de una ABP proporcionada aquí es de la línea germinal VH4-39.

En algunas modalidades, la región VH de una ABP proporcionada aquí es de la línea germinal VH4-31. En algunas modalidades, la región VH de una ABP proporcionada aquí es de la línea germinal VH1-46.

En algunas modalidades, la región VL de una ABP proporcionada aquí es de la línea germinal VK3.

En algunas modalidades, la región VL de una ABP proporcionada aquí es de la línea germinal VK3-1.

En algunas modalidades, la región VL de una ABP proporcionada aquí es de la línea germinal VK3-20. En algunas modalidades, la región VL de una ABP proporcionada aquí es de la línea germinal VK3-15.

Tabla 5. Secuencias y líneas germinales (GL) de ABP TIGIT.

Ab	**VH GL**	**CDR-H1[1]**	**CDR-H2[2]**	**CDR-H3[3]**	**Proteína VH**	**VL GL**	**CDR-L1[4]**	**CDR-L2[5]**	**CDR-L3[6]**	**Proteína VL**
MAB1-IgG4	VH4-39	GSITSSSYYWG (SEQ ID NO: 48)	SIYYSGATFYNPSLKS (SEQ ID NO: 36)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 4)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB2-IgG4	VH4-39	GSISSSKYYWG (SEQ ID NO: 49)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 5)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB3-IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 6)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB4-IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSGSTFYNPSLKS (SEQ ID NO: 37)	ARDANYYGGAWAFDP (SEQ ID NO: 30)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7)	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB5-IgG4	VH4-39	GSISSTSHYWG (SEQ ID NO: 50)	SIYYSGSTFYNPSLKG (SEQ ID NO: 38)	ARDANYYGSAWAFDP (SEQ ID NO: 29)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA	VK3-11	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 70)	DASNRAT (SEQ ID NO: 67)	QQHFNLPT (SEQ ID NO: 63)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPE

					RDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8)					DFAVYYCQQHFNLPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
MAB6-IgG4	VH4-39	GSIESGSYYWG (SEQ ID NO: 51)	SIYYSGGTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 39)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO: 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 9)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB7-IgG4	VH4-31	GSIESGVYYWG (SEQ ID NO: 52)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO: 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 10)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB8-IgG4	VH4-39	GSIASGSYYWG (SEQ ID NO: 53)	SIYYSGQTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 41)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO: 31)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 11)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB9-IgG4	VH4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLTLNKRSFDI (SEQ ID NO: 31)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 12)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)

MAB10-IgG4	VH4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 13)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB11-IgG4	VH4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 14)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB12-IgG4	VH4-31	GSIESGLYYWG (SEQ ID NO: 54)	SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 40)	ARDGVLALNKRSFDI (SEQ ID NO: 32)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIESGLYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 15)	VK3-20	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 71)	GASSRAT (SEQ ID NO: 68)	QQHTVRPPLT (SEQ ID NO: 64)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 26)
MAB13-IgG4	VH1-46	YTFGNYYMH (SEQ ID NO: 58)	IINPSLGLTSYAQKFQG (SEQ ID NO: 42)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 16)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB14-IgG4	VH1-46	YTFPAYYMH (SEQ ID NO: 59)	IINPSLGLTSYAQKFQG (SEQ ID NO: 42)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDI	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVV

					WGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 17)					WPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB15-IgG4	VH1-46	YTFREYYMH (SEQ ID NO: 60)	IINPSIGLTSYARKFQG (SEQ ID NO: 43)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 18)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB16-IgG4	VH1-46	YTFREYYMH (SEQ ID NO: 60)	IINPSIGLTSYARKFQG (SEQ ID NO: 43)	ARGGRTTWIGALDI (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 19)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB17-IgG4	VH1-46	YTFPAYYIH (SEQ ID NO: 61)	IINPSLGLTSYARKFQG (SEQ ID NO: 44)	ARGGRTTWIGALDI (SEQ ID NO: 34)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 20)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)
MAB18-IgG4	VH1-46	YTFPAYYMH (SEQ ID NO: 59)	IINPSLGLTSYARKFQG (SEQ ID NO: 44)	ARGGRTTWIGAFDI (SEQ ID NO: 33)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 21)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYVVWPPLT (SEQ ID NO: 65)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)

MAB19-IgG4	VH1-46	YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62)	VINPSMGATSYAQKFQG (SEQ ID NO: 45)	ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 22)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)
MAB20-IgG4	VH1-46	YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62)	IINPSMGATSYAQKFQG (SEQ ID NO: 46)	ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 23)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)
MAB21-IgG4	VH1-46	YTFTSHYMG (SEQ ID NO: 62)	IINPSMGATSYTQKFRG (SEQ ID NO: 47)	ARLHVSGSYYPAYLDY (SEQ ID NO: 35)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 24)	VK3-15	RASQSVSSNLA (SEQ ID NO: 72)	GASTRAT (SEQ ID NO: 69)	QQYIVFPWT (SEQ ID NO: 66)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 28)

[1] Incluye CDR-Hl como límites de ambos sistemas de numeración.

[2] Según el sistema de numeración Kabat.

[3] Según el sistema de numeración IMGT.

[4] Según los sistemas de numeración Kabat y Chothia.

[5] Según los sistemas de numeración Kabat y Chothia.

[6] Según los sistemas de numeración Kabat, Chothia e IMGT.

2.4 Antagonismo TIGIT

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento antagonizan a TIGIT tras la unión.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en la presente da como resultado la dimerización y/o activación de CD226 (también conocido como DNAM-1), un receptor coestimulador cuya dimerización y función se ve afectada por la interacción directa con TIGIT. Véase, Grogan, J. Immunol, 2014, 192 (1 Suplemento) 2013.15, incorporado por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí aumenta la cantidad de CD226 y CD 155 que interactúan en comparación con la cantidad que interactúa en ausencia de la ABP.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado la activación de una célula T efectora. En algunos aspectos, la célula T efectora es una célula T CD8+. En algunos aspectos, la célula T efectora es una célula T CD4 +.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado la activación de una célula NK. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado la activación de una célula T NK.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado una reducción de la actividad inhibitoria de una célula T reguladora hacia una célula T efectora.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en el presente documento da como resultado una mayor secreción de IL-2, IL-6, GM-CSF, TNF, LT-a y/o IFN-γ mediante una célula diana.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en este documento aumenta la proliferación, supervivencia y/o función de una célula T efectora. En algunos aspectos, la célula T efectora es una célula T efectora CD4+. En algunos aspectos, la célula T efectora es una célula T efectora CD8+.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en este documento anula la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora. En algunos aspectos, la célula T reguladora es una célula T CD4+CD25+Foxp3+reguladora. En algunos aspectos, la célula T reguladora es una célula T CD8+CD25+reguladora.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado una mejora de una respuesta inmune.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado la prevención de un tumor. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en el presente documento da como resultado el retraso del inicio de un tumor. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado una reducción del tamaño de un tumor.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado la eliminación de un tumor. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado una reducción en el número de metástasis.

En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado la prevención de una enfermedad viral. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada en el presente documento da como resultado el retraso del inicio de una enfermedad viral. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado una reducción de la carga viral en un sujeto. En algunas modalidades, el antagonismo de TIGIT por una ABP proporcionada aquí da como resultado la eliminación de una infección viral.

2.5. Afinidad y cinética de las proteínas de unión a antígeno para TIGIT; Potencia

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí para TIGIT se mide por los métodos descritos en la sección de Ejemplos de la Publicación Internacional No. WO/2017/059095 y la Patente de los Estados Unidos No. 9,713,641, los cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada en la presente por TIGIT, como se indica por KD, es inferior a aproximadamente $10^{"5}$ M, inferior a aproximadamente 10^{-6} M, inferior a aproximadamente 10^{-7} M, inferior a aproximadamente 10^{-8} M, menos de aproximadamente 10^{-9} M, menos de aproximadamente 10^{-10} M, menos de aproximadamente 10^{-11} M, o menos de aproximadamente 10^{-12}M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-12} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-11} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-7}M y 10^{-10} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-9} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-7} M y 10^{-8} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-8} M y 10^{-12} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-8} M y 10^{-11} M. En algunas modalidades, la afinidad de la ABP está entre aproximadamente 10^{-9} M y 10^{-11} M. En algunas modalidades, la afinidad del ABP está entre aproximadamente 10-^{10} M y 10-^{11} M.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí para hTIGIT, como se indica por KD medido por ForteBio, se selecciona de aproximadamente 5,24 x 10^{-10} M, aproximadamente 4,57 x 10^{-10} M, aproximadamente 3,32 x 10^{-10} M, aproximadamente 2.46 x 10^{-10} M, aproximadamente 1.96 x 10^{-10} M, aproximadamente 3.11 x 10^{-9} M, aproximadamente 2.54 x 10^{-9} M, aproximadamente 3.13 x 10^{-9} M, aproximadamente 2.83 x 10^{-9} M, aproximadamente 1.71 x 10^{-9} M, aproximadamente 2.47 x 10^{-9} M, aproximadamente 2.35 x 10^{-9} M, aproximadamente 1.44 x 10^{-9} M, aproximadamente 1.23 x 10^{-9} M, aproximadamente 5.26 x 10^{-10} M, aproximadamente 3.78 x 10^{-10} M, aproximadamente 4.29 x 10^{-10} M, o aproximadamente 4.48 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, dicha afinidad varía de 3.13 x 10^{-9} M a 1.96 x 10^{-10} M

aproximadamente. En algunas modalidades, tal KD es de aproximadamente 3.13 x 10^{-9} M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí para cTIGIT, como se indica por KD medido por ForteBio, se selecciona de aproximadamente 2.64 x 10^{-9} M, aproximadamente 6.55 x 10^{-9} M, aproximadamente 8.14 x 10^{-9} M, aproximadamente 6.57 x 10^{-9} M, aproximadamente 7.94 x 10^{-8} M, aproximadamente 7.04 x 10^{-8} M, aproximadamente 1.10 x 10^{-7} M, aproximadamente 7.20 x 10^{-8} M, aproximadamente 1.57 x 10^{-9} M, aproximadamente 8.02 x 10^{-10} M, aproximadamente 3.67 x 10^{-10} M, aproximadamente 8.98 x 10^{-10} M, aproximadamente 1.75 x 10^{-8} M, o aproximadamente 2.58 x 10^{-8} M, aproximadamente 9.35 x 10^{-9} M. en algunas modalidades, dicha afinidad varía de 1,10 x 10^{-7} M a 3,69 x 10^{-10} M aproximadamente. En algunas modalidades, tal K_D es 1,10 x 10^{-7} M aproximadamente o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí para hTIGIT, como se indica por KD medida por métodos de equilibrio de solución (MSD-SET), se selecciona de aproximadamente 5,40 x 10^{-11} M, aproximadamente 1,10 x 10^{-10} M , aproximadamente 1.50 x 10^{-10} M, aproximadamente 5.60 x 10^{-11} M, aproximadamente 4.00 x 10^{-10} M, aproximadamente 3.80 x 10^{-10} M, aproximadamente 2.10 x 10^{-10} M, aproximadamente 7.00 x 10^{-11} M, aproximadamente 4.10 x 10^{-11} M, aproximadamente 2.50 x 10^{-11} M, aproximadamente 3.00 x 10^{-11} M, aproximadamente 8.00 x 10^{-11} M, aproximadamente 8.10 x 10^{-12} M, aproximadamente 5.00 x 10^{-12} M, o aproximadamente 4.90 x 10^{-12} M. En algunas modalidades, dicha afinidad varía de aproximadamente de 4.00 x 10^{-10} M a 4.90 x 10^{-12} M aproximadamente. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 4.00 x 10^{-10} M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí para cTIGIT como se indica por KD medido por MSD-SET, se selecciona de aproximadamente 3.20 x 10^{-10} M, aproximadamente 2.30 x 10^{-10} M, aproximadamente 3.50 x 10^{-11} M, aproximadamente 1,50 x 10^{-11} M, o aproximadamente 4,60 x 10^{-11} M. En algunas modalidades, dicha afinidad varía de 3,20 x 10^{-10} M a 1,50 x 10^{-11} M aproximadamente. En algunas modalidades, tal KD es de aproximadamente 3.20 x 10^{-10} M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí para hTIGIT, como se indica por KD medida por ForteBio, se selecciona de aproximadamente 7,1 x 10^{-10} M, aproximadamente 8,1 x 10^{-11} M, aproximadamente 1,9 x 10^{-10} M, aproximadamente 5.6 x 10^{-10} M, aproximadamente 2.4 x 10^{-10} M, aproximadamente 2.8 x 10^{-10} M, aproximadamente 1.6 x 10^{-10} M, aproximadamente 5.8 x 10^{-10} M, aproximadamente 1.1 x 10^{-9} M, aproximadamente 8.1 x 10^{-10} M, aproximadamente 4.6 x 10^{-10} M, o aproximadamente 3.6 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, dicha afinidad varía de 1.1 x 10^{-9} M a 8.1 x 10^{-11} M aproximadamente. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 1,1 x 10^{-9} M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí por hTIGIT como se indica por KD medido por ForteBio, es aproximadamente 2,4 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí por cTIGIT, como se indica por la KD medida por ForteBio es de aproximadamente 6,2 x 10^{-9} M. En algunas modalidades, dicha KD es de aproximadamente 6,2 x 10^{-9} M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí por hTIGIT expresado en la superficie de una célula Jurkat, como se indica por KD, es aproximadamente 5,1 x 10^{-10}M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 5,1 x 10^{-10} M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí por cTIGIT expresado en la superficie de una célula Jurkat, como se indica por KD, es aproximadamente 4,0 x 10^{-10}M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 4,0 x 10^{-10} M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí por mTIGIT (SEQ ID NO: 3) expresado en la superficie de una célula Jurkat, como lo indica KD, es de aproximadamente 9.8 x $10^{"9}$ M. En algunas modalidades, tal KD es de aproximadamente 9.8 x 10^{-9} M o menos. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 9,8 x 10^{-9} M o mayor.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí por hTIGIT expresado en la superficie de una célula T CD8 + humana, como se indica por KD, es aproximadamente 1.3 x $10^{"9}$ M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 1.3 x 10^{-9} M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí por cTIGIT expresada en la superficie de una célula T CD8 + de mono *cynomolgus*, como se indica por KD, es de aproximadamente 2,8 x 10^{-9} M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 2.8 x 10^{-9} M o menos.

En algunas modalidades, la afinidad de una ABP proporcionada aquí por mTIGIT expresada en la superficie de una célula T reguladora murina (es decir, mTIGIT como ocurre naturalmente en tales células, independientemente de si dicho mTIGIT es o no de SEQ ID NO: 3 o 138, pero incluyendo tales SEQ ID NO), según lo indicado por KD, es aproximadamente 2.5 x 10^{-8} M. En algunas modalidades, tal KD es aproximadamente 2.5 x 10^{-8} M o menos.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas aquí se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO: 1) con un K^D de X y a cTIGIT (SEQ ID NO: 2) o mTIGIT (SEQ ID NO: 3 o 138) con un K_D de <10X. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas aquí se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO: 1) con un K_D de X y a cTIGIT (SEQ ID NO: 2) o mTIGIT (SEQ ID NO: 3 o 138) con un K_D de <5X. En algunas modalidades, las ABPs proporcionadas en el presente documento se unen específicamente a hTIGIT (SEQ ID NO: 1) con una K y a cTIGIT (SEQ ID NO: 2) o mTIGIT (SEQ ID NO: 3 o 138) con un K_D de <2X . En algunos aspectos, cualquier K se describe en esta divulgación. En algunos aspectos, X es 0.01 nM, 0.1 nM, 1 nM, 10 nM, 20 nM, 50 nM o 100 nM.

En algunas modalidades, la relación de K_D (HTIGI): K_D (CTIGIT) para una ABP proporcionada aquí, como se mide por ForteBio, se selecciona de aproximadamente 1.98 x 10^{-1}, aproximadamente 2.61 x 10^{-1}, aproximadamente 3.03 x 10^{-1}, aproximadamente 3.58 x 10^{-1}, aproximadamente 6.62 x 10^{-3}, aproximadamente 1.98 x 10^{-1}, aproximadamente 5.37 x 10^{-3}, aproximadamente 3.90 x 10^{-3}, aproximadamente 6.22 x 10^{-3}, aproximadamente 2.91 x 10^{-1}, aproximadamente 4.14 x 10^{-1}, aproximadamente 6.67 x 10^{-1}, aproximadamente 2,18 x

10^{-1}, aproximadamente 1,78 x 10^{-1}, aproximadamente 1,21 x 10^{-1} o aproximadamente 3,03 x 10^{-1}. En algunas modalidades, dicha relación varía de 3,90 x 10^{-3} a 6,67 x 10^{-1} aproximadamente.

En algunas modalidades, la relación de K_D (HTIGI): K_D (CTIGIT) para una ABP proporcionada aquí, como se mide por ForteBio, es aproximadamente 3,87 x 10^{-2}.

En algunas modalidades, la relación de K^D (HTIGI): K_D (CTIGIT) para una ABP proporcionada aquí, como se mide por MSD-SET, se selecciona de aproximadamente 3.33 x 10^{-1}, aproximadamente 2.31 x 10^{-1}, aproximadamente 1.09 x 10^{-1}, aproximadamente 1.07 x 10^{-l}, o aproximadamente 1,69 x 10^{-1}. En algunas modalidades, dicha relación varía de aproximadamente 1,07 x 10^{-1} M a aproximadamente 3,33 x 10^{-1} M.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento tiene una k_a de al menos aproximadamente $10^4 M^{-1}xsec^{-1}$. En algunas modalidades, la ABP tiene una k_a de al menos aproximadamente 10^5 $M^{-1}xsec^{-1}$. En algunas modalidades, la ABP tiene una k_a de al menos aproximadamente 10^6 $M^{-1}xsec^{-1}$. En algunas modalidades, la ABP tiene una k_a de entre aproximadamente 10^4 $M^{-1}sec^{-1}$ y aproximadamente $10^5 M^{-1}xsec^{-1}$. En algunas modalidades, la ABP tiene una k_a de entre aproximadamente 10^5 $M^{-1}xsec^{-1}$ y aproximadamente 10^6 $M^{-1}xsec^{-1}$. En algunas modalidades, tal k_a es al menos aproximadamente 10^5 $M^{-1}seg^{-1}$.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí tiene un k_a para hTIGIT, como se mide por ForteBio, seleccionado de aproximadamente 3.2 x 10^5 $M^{-1}sec^{-1}$, aproximadamente 7.0 x $10^5 M^{-1}sec^{-1}$, aproximadamente 7.7 x 10^5 $M^{-1}sec^{-1}$, aproximadamente 1.6 x 10^6 $M^{-1}xsec^{-1}$, aproximadamente 2.0 x $10^6 M^{-1}xsec^{-1}$, aproximadamente 1.3 x 10^6 $M^{-1}sec^{-1}$, aproximadamente 1.5 x 10^6 $M^{-1}xsec^{-1}$, aproximadamente 1.1 x $10^6 M^{-1}xsec^{-1}$, aproximadamente 4.5 x 10^5 M^{-1} $xsec^{-1}$, aproximadamente 7.5 x 10^5 $M^{-1}sec^{-1}$, aproximadamente 8.9 x 10^5 M^{-1} sec^{11}, o aproximadamente 1.4 x 10^6 M^{-1} sec^{-1}. En algunas modalidades, tal k_a varía de aproximadamente 3,2 x 10^5 M^{-1} sec^{-1} a aproximadamente 2,0 x 10^6 M^{-1} $xsec^{-1}$. En algunas modalidades, tal ka es aproximadamente 2,0 x 10^6 M o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene un k_a para hTIGIT, como se mide por ForteBio como, de aproximadamente 2.0 x 10^6 $M^{-1}xsec^{-1}$. En algunas modalidades, tal k_a es al menos aproximadamente 2.0 x 10^6 $M^{-1}xsec^{-1}$.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí tiene un k_a para cTIGIT, como se mide por ForteBio, de aproximadamente 7.9 x 10^5 $M^{"1}$ $xsec^{-1}$. En algunas modalidades, tal k_a es al menos aproximadamente 7.9 x 10^5 $M^{-1}xsec^{-1}$.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento tiene una k_a de aproximadamente 10^{-5} sec^{-1} o menos. En algunas modalidades, la ABP tiene una ka de aproximadamente 10^{-4} sec^{-1} o menos. En algunas modalidades, la ABP tiene una ka de aproximadamente 10^{-3} sec^{-1} o menos. En algunas modalidades, la ABP tiene una ka de entre aproximadamente 10^{-2} sec^{-1} y aproximadamente 10^{-5} sec^{-1}. En algunas modalidades, la ABP tiene una ka de entre aproximadamente 10^{-2} sec^{-1} y aproximadamente 10^{-4} sec^{-1}. En algunas modalidades, la ABP tiene una ka de entre aproximadamente 10^{-3} sec^{-1} y aproximadamente 10^{-5} sec^{-1}.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene un ka, para hTIGIT, como se mide por ForteBio, seleccionado a partir de aproximadamente 2.3 x 10^{-4} $sec^{"1}$, aproximadamente 6.3 x 10^{-5} sec^{-1}, aproximadamente 1.4 x 10^{-4} sec^{-1}, aproximadamente 8.5 x 10^{-4} sec^{-1}, aproximadamente 3.8 x 10^{-4} sec^{-1}, aproximadamente 3.5 x 10^{-4} sec^{-1}, aproximadamente 2.4 x 10^{-4} sec^{-1}, aproximadamente 6.6 x 10^{-4} sec^{-1}, aproximadamente 5.9 x 10^{-4} sec^{-1}, o aproximadamente 5.0 x 10^{-4} sec^{-1}. En algunas modalidades, tal ka varía de aproximadamente 6.3 x 10^{-5} sec^{-1} a aproximadamente 8.5 x 10^{-4} sec^{-1}. En algunas modalidades, tal ka es inferior a aproximadamente 8.5 x 10^{-4} sec^{-1}.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene un ka para hTIGIT, como se mide por ForteBio, de aproximadamente 3.8 x $10^{"4}$ $sec^{"1}$. En algunas modalidades, tal ka es inferior a aproximadamente 3.8 x $10^{"4}$ $sec^{"1}$.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene un ka para cTIGIT, como se mide por ForteBio, de aproximadamente 4,6 x 10^{-3} sec^{-1}. En algunas modalidades, tal ka es inferior a aproximadamente 4.6 x 10^{-3} sec^{-1}.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente 3.2 x 10^5 $M^{-1}xsec^{-1}$, una ka para hTIGIT de aproximadamente 2.3 x 10^{-4} sec^{-1}, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente 7.1 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tienen una k_a para hTIGIT de aproximadamente 7.0 x 10^5M-1xsec^{-1}, una ka para hTIGIT de aproximadamente 6.3 x 10^{-45} sec^{-1}, y una KD para hTIGIT de aproximadamente 8.1 x 10^{-11} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tienen una k_a para hTIGIT de aproximadamente 7.7 x 10^5 $M^{-1}sec^{-1}$, una k_d para hTIGIT de aproximadamente 1.4 x 10^{-4} sec^{-1}, y una KD para hTIGIT de aproximadamente 1.9 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente 1.6 x 10^6 M-1sec^{-1}, una k_d para hTIGIT de aproximadamente 8.5 x 10^{-4} sec^{-1}, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente 5.6 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente 2.0 x 10^6 $M^{-1}sec^{-1}$, una k_d para hTIGIT de aproximadamente 3.8 x 10^{-4} sec^{-1}, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente 2.4 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente 1.3 x 10^6 $M^{-1}xsec^{-1}$, una ka para hTIGIT de aproximadamente 3.5 x 10^{-4} sec^{-1}, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente 2.8 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente 1.5 x 10^6 M^{-1} sec^{-1}, una ka para hTIGIT de aproximadamente 2.4 x $10^{"4}sec^{-1}$, y una KD para hTIGIT de aproximadamente 1.6 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente 1.1 x 10^6 $M^{-1}xsec^{-1}$, una ka para hTIGIT de aproximadamente 6.6 x 10^{-4} sec^{-1}, y una KD para hTIGIT de aproximadamente 5.8 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tienen una k_a para hTIGIT de aproximadamente 4.5 x 10^5 $M^{-1}sec^{-1}$, una k_d para hTIGIT de aproximadamente 3.5 x 10^{-4} sec^{-1}, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente 1.1 x 10^{-9} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente 7.5 x 10^5 $M^{-1}sec^{-1}$, una k_d para hTIGIT de aproximadamente 5.9 x 10^{-4} sec^{-1}, y una K_D para hTIGIT de aproximadamente 8.1 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente 8.9 x 10^5 $M^{-1}xsec^{-1}$, una k_d para hTIGIT de aproximadamente 3.8 x 10^{-4} sec^{-1}, y una K_D para

hTIGIT de aproximadamente 4.6 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente 1.4 x 10^6 M^{-1} χ sec^{-1}, una k_d para hTIGIT de aproximadamente 5.0 x 10^{-4} sec^{-1}, y una KD para hTIGIT de aproximadamente 3.6 x 10^{-10} M. En algunas modalidades, tal k_a, k_d y KD se determinan según los métodos descritos, *ej.*, en el Ejemplo 6 de la Patente de EE. UU. No. 9,713,641.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una k_a para hTIGIT de aproximadamente 2.0 x 10^6 M^{-1} χ sec^{-1}, una k_d para hTIGIT de aproximadamente 3.8 x 10^{-4} sec^{-1}, una K_D para hTIGIT de aproximadamente 2.4 x $10^{"10}$ M, una k_a para cTIGIT de aproximadamente 7.9 x 10^5 M-1sec^{-1}, una k_d para cTIGIT de aproximadamente 4.6 x 10^{-3} sec^{-1}, una K_D para cTIGIT de aproximadamente 6.2 x 10^{-9} M, y una KD para mTIGIT (SEQ ID NO: 3) mayor de aproximadamente 7,0 x 10^{-7} M. En algunas modalidades, tales k_a, ka y KD se determinan de acuerdo con los métodos descritos, *ej.*, en el Ejemplo 6 de la Patente de los Estados Unidos No. 9.713.641.

En algunas modalidades, KD, k_a y ka se determinan usando resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunos aspectos, el análisis SPR utiliza un instrumento BIACORE®. En algunos aspectos, el antígeno se inmoviliza en un chip biosensor de dextrano carboximetilado (CM4 o CM5) y se pone en contacto con una ABP proporcionada en este documento. Las constantes de velocidad de asociación y disociación pueden calcularse utilizando el software BIAevaluation® y un modelo de unión Langmuir uno a uno. En algunos aspectos, el ensayo se realiza a 25 °C. En algunos aspectos, el ensayo se realiza a 37 °C.

En algunas modalidades, KD, k_a y ka se determinan usando interferometría de biocapa (BLI). Se puede usar cualquier método BLI adecuado. En algunos aspectos, el análisis BLI utiliza un instrumento FORTEBIO®. En algunos aspectos, se utiliza un biosensor de captura de IgG Fc (AHC) antihumano para capturar las ABP en la superficie de un sensor. Posteriormente, la asociación de la ABP y el antígeno se controla al poner en contacto la ABP inmovilizada con diferentes concentraciones de TIGIT. La disociación del antígeno y la ABP se mide en un tampón sin TIGIT. Las constantes de velocidad de

asociación y disociación se calculan utilizando los módulos cinéticos del software de análisis FORTEBIO®. En algunos aspectos, el ensayo se realiza a 30 °C.

En otras modalidades, la KD puede determinarse mediante un ensayo de unión a antígenos radiomarcado, como se describe en Chen, J. Mol. Biol., 1999, 293: 865-881, incorporado por referencia en su totalidad.

En otras modalidades, KD puede determinarse usando MSD-SET, como se describe, *ej.*, en el Ejemplo 4 de la Patente de Estados Unidos Nº 9.713.641.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una EC50, como se mide por la producción de IL-2 en un ensayo de cocultivo Jurkat TIGIT humano como se describe, *ej.*, en el Ejemplo 7 de la Patente de los Estados Unidos No. 9.713.641, de aproximadamente 0.22 nM , aproximadamente 0.31 nM, aproximadamente 0.33 nM, aproximadamente 0.34 nM, aproximadamente 0.25 nM, aproximadamente 0.24 nM, aproximadamente 0.11 nM, aproximadamente 0.06 nM, aproximadamente 0.14 nM, aproximadamente 0.16 nM, aproximadamente 1.40 nM, aproximadamente 0.71 nM, aproximadamente 0.21 nM, aproximadamente 1,11 nM, aproximadamente 0,13 nM, aproximadamente 0,20 nM, aproximadamente 0,68 nM o aproximadamente 0,61 nM. En algunas modalidades, dicha EC_{50} varía de 0,06 nM a 1,40 nM aproximadamente. En algunas modalidades, dicha EC_{50} es aproximadamente 1,40 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una EC50, como se mide por la producción de IL-2 en un ensayo de cocultivo TIGIT Jurkat de mono *cynomolgus* de aproximadamente 2,87 nM. En algunas modalidades, dicha EC_{50} es aproximadamente 2,87 nM o menos. En algunas modalidades, la relación de $EC_{50(cTIGIT)}$: $EC_{50(hTIGIT)}$ en dicho ensayo varía de 2,05 a 47,8 aproximadamente.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una EC_{10}, como se mide por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano y tratadas como se describe, *ej.*, en el Ejemplo 9 de la Patente de los Estados Unidos No. 9.713.641, en un rango de 5.02 nM a 18.86 nM aproximadamente. En algunas modalidades, dicha EC_{10} es aproximadamente 18,86 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento tiene una EC_{50}, como se mide por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano, en un intervalo de 12,60 nM a 20,60 nM aproximadamente. En algunas modalidades, dicha EC50 es aproximadamente 20,60 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una EC90, como se mide por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano, en un intervalo de 22,49 nM a 31,59 nM aproximadamente. En algunas modalidades, dicha EC90 es aproximadamente 31,59 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una EC_{10} en un rango de 5.02 nM a 18.86 nM aproximadamente, una EC_{50} en un rango de 12.60 nM a 20.60 nM aproximadamente, y EC90 en un rango de 22.49 nM a 31,59 nM aproximadamente, en cada caso como se mide por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una EC_{10} de aproximadamente 11,94 nM o menos, una EC_{50} de aproximadamente 16,60 nM o menos, y una EC_{90} de aproximadamente 27,04 nM o menos, en cada caso medido por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una EC10 de aproximadamente 18,86 nM o menos, una EC_{50} de aproximadamente 20,06 nM o menos, y una EC90 de aproximadamente 31,59 nM o menos, en cada caso medido por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una EC_{10} de aproximadamente 5,02 nM o menos, una EC50 de aproximadamente 12,60 nM o menos, y una EC_{90} de aproximadamente 22,49 nM o menos, en cada caso medido por la producción de TNF en PBMC aisladas de un donante humano.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento tiene una EC_{10}, como se mide por la producción de IFN-γ en células T CD4+ aisladas de un donante humano, en un intervalo de 0,37 nM a 1,05 nM aproximadamente. En algunas modalidades, dicha EC_{10} es aproximadamente 1,05 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento tiene una EC_{50}, como se mide por la producción de IFN-γ en células T CD4+ aisladas de un

donante humano, en un intervalo de 0,94 nM a 1,12 nM aproximadamente. En algunas modalidades, dicha EC_{50} es aproximadamente 1,12 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí tiene un EC90, como se mide por la producción de IFN-γ en células T CD4+ aisladas de un donante humano y tratadas como se describe en el Ejemplo 9, en un rango de 1.04 nM a 2.72 nM aproximadamente. En algunas modalidades, dicha EC_{90} es aproximadamente 2,72 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente tiene una EC_{10} en un rango de 0.37 nM a 1.05 nM aproximadamente, una EC_{50} en un rango de 0.94 nM a 1.12 nM aproximadamente, y EC90 en un rango de 1.04 nM a 2,72 nM aproximadamente, en cada caso como se mide por la producción de IFN-γ en PBMC aisladas de un donante humano.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una EC_{10} de aproximadamente 0,37 nM o menos, una EC_{50} de aproximadamente 1,00 nM o menos, y una EC90 de aproximadamente 2,72 nM o menos, en cada caso medido por la producción de IFN-γ en PBMC aisladas de un donante humano.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una EC_{10} de aproximadamente 0,85 nM o menos, una EC_{50} de aproximadamente 0,94 nM o menos, y una EC_{90} de aproximadamente 1,04 nM o menos, en cada caso medido por la producción de IFN-γ en PBMC aisladas de un donante humano.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí tiene una EC_{10} de aproximadamente 1,05 nM o menos, una EC_{50} de aproximadamente 1. 12 nM o menos, y EC_{90} de aproximadamente 1. 19 nM o menos, en cada caso como se mide por la producción de IFN-γ en PBMC aisladas de un donante humano.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento tiene una EC_{10} de aproximadamente 0,75 nM o menos, una EC_{50} de aproximadamente 1,02 nM o menos, y una EC_{90} de aproximadamente 1,65 nM o menos, en cada caso medido por la producción de IFN-γ en PBMC aisladas de un donante humano.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento une hTIGIT con una KD de aproximadamente 5.24 x $10^{"10}$ M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una K_D de aproximadamente 2.64 x 10^{-9} M (según lo determinado por

ForteBio), hTIGIT con una K_D de aproximadamente 5.40 x 10^{-11} M (según lo determinado por MSD-SET), y cTIGIT con una K_D de aproximadamente 3.20 x 10^{-10} M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento une hTIGIT con una KD de aproximadamente 4.57 x 10^{-10} M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una K_D de aproximadamente 1.57 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio), hTIGIT con una K_D de aproximadamente 2.50 x 10^{-11} M (según lo determinado por MSD-SET), y cTIGIT con una K_D de aproximadamente 2.30 x 10^{-10} M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento une hTIGIT con una KD de aproximadamente 3.32 x 10^{-10} M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una K_D de aproximadamente 8.02 x 10^{-10} M (según lo determinado por ForteBio), hTIGIT con una K_D de aproximadamente 8.10 x 10^{-12} M (según lo determinado por MSD-SET), y cTIGIT con una K_D de aproximadamente 3.50 x $10^{"1}$ M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una KD de aproximadamente 2,46 x 10^{-10} M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una KD de aproximadamente 3,69 x 10^{-10} M (según lo determinado por ForteBio), hTIGIT con un K_D de aproximadamente 5.00 x 10^{-12} M (según lo determinado por MSD-SET), y cTIGIT con una K_D de aproximadamente 1.50 x 10^{-11} M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una KD de aproximadamente 1,96 x 10^{-10} M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una KD de aproximadamente 8,98 x 10^{-10} M (según lo determinado por ForteBio), hTIGIT con un K_D de aproximadamente 4.90 x 10^{-12} M (según lo determinado por MSD-SET), y cTIGIT con una K_D de aproximadamente 4.60 x 10^{-11} M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 3,1 1 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio) y cTIGIT con una KD de aproximadamente 1,75 x 10^{-8} M (según lo determinado por ForteBio.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 2,54 x 10^{-9} M, según lo determinado por ForteBio.

En algunas modalidades, una ABP proporcionado en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 3,13 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio) y cTIGIT con una K_D de aproximadamente 2,58 x 10^{-8} M (según lo determinado por ForteBio).

En algunas modalidades, una ABP proporcionado en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 2,83 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio) y cTIGIT con una K_D de aproximadamente 9,35 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 1,71 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una K_D de aproximadamente 6,55 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio), y hTIGIT con un K_D de aproximadamente 1.10 x 10^{-10} M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 2,47 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una K_D de aproximadamente 8,14 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio), y hTIGIT con un K_D de aproximadamente 1.50 x 10^{-10} M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 2,35 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una K_D de aproximadamente 6,57 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio), y hTIGIT con un K_D de aproximadamente 5.60 x $10^{"11}$ M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 1,44 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio) y hTIGIT con una K_D de aproximadamente 4,00 x 10^{-10} M (según lo determinado por MSD- SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 1,23 x 10^{-9} M (según lo determinado por ForteBio) y hTIGIT con una K_D de aproximadamente 3,80 x 10^{-10} M (según lo determinado por MSD- SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 5,26 x $10^{"10}$ M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una K_D de aproximadamente 7,94 x $10^{~8}$ M (según lo determinado por ForteBio), y hTIGIT con un K_D de aproximadamente 2.10 x $10^{"10}$ M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 3,78 x 10^{-10} M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una K_D de aproximadamente 7,04 x 10^{-8} M (según lo determinado por ForteBio), y hTIGIT con un K_D de aproximadamente 7.00 x 10^{-11} M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 4,29 x 10^{-10} M (según lo determinado por ForteBio), cTIGIT con una K_D de aproximadamente 1,10 x 10^{-7} M (según lo determinado por ForteBio), y hTIGIT con un K_D de aproximadamente 4.10 x 10^{-11} M (según lo determinado por MSD-SET).

En algunas modalidades, una ABP proporcionado en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 4,48 x 10^{-10} M (según lo determinado por ForteBio) y cTIGIT con una K_D de aproximadamente 7,20 x 10^{-8} M (según lo determinado por ForteBio).

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 3,00 x 10^{-11} M.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento une hTIGIT con una K_D de aproximadamente 8,00 x 10^{-11} M.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC50 de aproximadamente 2.2 nM, aproximadamente 2.3 nM, aproximadamente 1.6 nM, aproximadamente 1.9 nM, aproximadamente 1.7 nM, aproximadamente 3.2 nM, aproximadamente 2.6 nM, aproximadamente 2,9 nM,

aproximadamente 3,3 nM, aproximadamente 2 nM, aproximadamente 2,2 nM, aproximadamente 2,1 nM, aproximadamente 1,8 nM, aproximadamente 6,4 nM o aproximadamente 1 nM. En algunas modalidades, dicha IC50 varía de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 6,4 nM. En algunas modalidades, dicha IC50 es aproximadamente 6,4 nM o menos. En algunas modalidades, dicha IC50 se determina como se describe en el Ejemplo 5 de la Patente de Estados Unidos Nº 9.713.641.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC50 de aproximadamente 1,4 nM, aproximadamente 1,3 nM, aproximadamente 1,2 nM, aproximadamente 1,6 nM, aproximadamente 2 nM, aproximadamente 1,2 nM, aproximadamente 1,1 nM, aproximadamente 1 nM, aproximadamente 1.8 nM, aproximadamente 1.9 nM, aproximadamente 2 nM o aproximadamente 0.8 nM. En algunas modalidades, dicha IC_{50} varía de aproximadamente 0,8 nM a aproximadamente 2 nM. En algunas modalidades, dicha IC50 es aproximadamente 2 nM o menos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 2,2 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,4 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 2,3 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,3 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,6 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC50 de aproximadamente 1,9 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,6 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,7 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,4 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 3,2 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,4 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de

aproximadamente 2,6 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 2,9 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,9 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,1 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC50 de aproximadamente 3,3 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 2 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,7 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 2,1 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,8 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 2,6 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,6 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC50 de aproximadamente 2,2 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,1 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC50 de aproximadamente 2,1 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,3 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC50 de aproximadamente 2,6 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,9 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,8 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,9 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a

TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 6,4 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 2 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 2,3 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1,9 nM. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento inhibe la unión de PVR a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 1 nM e inhibe la unión de PVRL2 a TIGIT con una IC_{50} de aproximadamente 0,8 nM. En algunas modalidades, dicha IC50 es de aproximadamente 2 nM o menos.

2.5.1. Variantes de Glucosilación

En ciertas modalidades, una ABP proporcionada en este documento puede alterarse para aumentar, disminuir o eliminar el grado en que está glicosilado. La glucosilación de polipéptidos está típicamente "unida a N" o "unida a O".

La glucosilación "unida a N" se refiere a la unión de una fracción de carbohidrato a la cadena lateral de un residuo de asparagina. Las secuencias tripeptídicas asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, donde X es cualquier aminoácido excepto prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática de la fracción de carbohidrato a la cadena lateral de asparagina. Así, la presencia de cualquiera de estas secuencias tripeptídicas en un polipéptido crea un sitio de glicosilación potencial.

La glicosilación "ligada a O" se refiere a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa o xilosa a un ácido hidroxiamino, más comúnmente serina o treonina, aunque también se puede usar 5-hidroxiprolina o 5-hidroxi lisina.

La adición o eliminación de sitios de glucosilación unidos a N o de una ABP proporcionada en la presente memoria se puede lograr alterando la secuencia de aminoácidos de manera que se cree o elimine una o más de las secuencias de tripéptidos descritas anteriormente. La adición o eliminación de sitios de glicosilación unidos a O se puede lograr mediante la adición, eliminación o sustitución de uno o más residuos de serina o treonina en (o según sea el caso) la secuencia de una ABP.

En algunas modalidades, una ABP proporcionado en este documento comprende un motivo de glicosilación que es diferente de una ABP natural. Cualquier motivo de glicosilación de origen natural adecuado puede modificarse en las ABP proporcionadas aquí. Las propiedades estructurales y de glicosilación de las inmunoglobulinas, por ejemplo, se conocen en la técnica y se resumen, por ejemplo, en Schroeder y Cavacini, J. Allergy Clin. Immunol, 2010, 125: S41-52, incorporado por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende una región Fc de IgG1 con modificación al oligosacárido unido a la asparagina 297 (Asn 297). Los anticuerpos IgG1 de origen natural producidos por células de mamíferos comprenden típicamente un oligosacárido biantenario ramificado que generalmente está unido por un enlace N a Asn 297 del dominio Cm de la región Fc. Véase Wright, TIBTECH, 1997, 15: 26-32, incorporado como referencia en su totalidad. El oligosacárido unido al Asn 297 puede incluir varios carbohidratos tales como manosa, N-acetilglucosamina (GlcNAc), galactosa y ácido siálico, así como una fucosa unida a una GlcNAc en el "tallo" de la estructura del oligosacárido biantenario.

En algunas modalidades, el oligosacárido unido a Asn 297 se modifica para crear ABP que tienen ADCC alterado. En algunas modalidades, el oligosacárido se altera para mejorar ADCC. En algunas modalidades, el oligosacárido se altera para reducir ADCC.

En algunos aspectos, una ABP proporcionada en el presente documento comprende un dominio IgG1 con contenido de fucosa reducido en la posición Asn 297 en comparación con un dominio IgG1 de origen natural. Se sabe que tales dominios Fc tienen una ADCC mejorada. Véase Shields, J. Biol. Chem., 2002, 277: 26733-26740, incorporado por referencia en su totalidad. En algunos aspectos, tales ABP no comprenden ninguna fucosa en la posición Asn 297. La cantidad de fucosa se puede determinar usando cualquier método adecuado, por ejemplo como se describe en el documento WO 2008/077546, incorporado como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento comprende un oligosacárido biseccionado, tal como un oligosacárido biantenario unido a la región Fc de la ABP que está biseccionada por GlcNAc. Dichas variantes de ABP pueden

tener fucosilación reducida y/o función ADCC mejorada. Se describen ejemplos de tales variantes de ABP, por ejemplo, en el documento WO 2003/011878; Patente de EE.UU. Nº 6.602.684; y la patente de EE.UU. Pub. No. 2005/0123546; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

Otras variantes ilustrativas de glicosilación que pueden incorporarse en las ABP proporcionadas aquí se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Pub. Nos. 2003/0157108, 2004/0093621, 2003/0157108, 2003/0115614, 2002/0164328, 2004/0093621, 2004/0132140, 2004/0110704, 2004/0110282, 2004/0109865; Publicación de Patente Internacional, No. 2000/61739, 2001/29246, 2003/085119, 2003/084570, 2005/035586, 2005/035778; 2005/053742, 2002/031140; Okazaki, J. Mol. Biol, 2004, 336: 1239-1249; y Yamane-Ohnuki, Biotech. Bioeng., 2004, 87: 614-622; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una región Fc con al menos un residuo de galactosa en el oligosacárido unido a la región Fc. Dichas variantes de ABP pueden tener una función CDC mejorada. Se describen ejemplos de tales variantes de ABP, por ejemplo, en el documento WO 1997/30087; WO 1998/58964; y WO 1999/22764; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad. Los ejemplos de líneas celulares capaces de producir ABP defucosiladas incluyen células CHO Led 3, que son deficientes en la fucosilación de proteínas (véase Ripka, Arch. Biochem. Biophys., 1986, 249: 533-545; Pat., No. 2003/0157108; WO 2004/056312; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad), y líneas celulares inactivadas, tales como el gen alfa-1,6-fucosiltransferasa o células CHO inactivadas FUT8 (véase Yamane-Ohnuki, Biotech. Bioeng., 2004, 87: 614-622; Kanda, Biotechnol. Bioeng., 2006, 94: 680-688; y WO 2003/085107; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad).

En algunas modalidades, una ABP proporcionado aquí es una ABP aglicosilada. Se puede producir una ABP aglicosilada usando cualquier método conocido en la técnica o descrito aquí. En algunos aspectos, se produce una ABP aglicosilada modificando la ABP para eliminar todos los sitios de glicosilación. En algunos aspectos, los sitios de

glicosilación se eliminan solo de la región Fc de la ABP. En algunos aspectos, una ABP aglicosilada se produce al expresar la ABP en un organismo que no es capaz de glucosilar, tal como E. coli, o al expresar la ABP en una mezcla de reacción libre de células.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en el presente documento tiene una región constante con función efectora reducida en comparación con un anticuerpo IgG1 nativo. En algunas modalidades, la afinidad de una región constante de una región Fc de una ABP proporcionada aquí para el receptor Fc es menor que la afinidad de una región constante de IgG1 nativa por tal receptor Fc.

2.6. Variantes de Secuencia de Aminoácidos de la Región Fc

En ciertas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una región Fc con una o más sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos en comparación con una región Fc de origen natural. En algunos aspectos, tales sustituciones, inserciones o deleciones producen ABPs con estabilidad alterada, glicosilación u otras características. En algunos aspectos, tales sustituciones, inserciones o deleciones producen ABP aglicosiladas.

En algunos aspectos, la región Fc de una ABP proporcionada aquí se modifica para producir una ABP con afinidad alterada por un receptor Fc, o una ABP que es más inmunológicamente inerte. En algunas modalidades, las variantes de ABP proporcionadas en el presente documento poseen algunas, pero no todas, funciones efectoras. Tales ABP pueden ser útiles, por ejemplo, cuando la vida media de la ABP es importante in vivo, pero cuando ciertas funciones efectoras (*ej.*, activación del complemento y ADCC) son innecesarias o perjudiciales.

En algunas modalidades, la región Fc de una ABP proporcionada aquí es una región Fc de IgG4 humana que comprende una o más de las mutaciones estabilizadoras de bisagra S228P y L235E. Véase Aalberse, Immunology, 2002, 105: 9-19, incorporado por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, la región Fc de IgG4 comprende una o más de las siguientes mutaciones: E233P, F234V y L235A. Véase Armor, Mol. Immunol. , 2003, 40:

585-593, incorporado por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, la región Fc de IgG4 comprende una deleción en la posición G236.

En algunas modalidades, la región Fc de una ABP proporcionada en este documento es una región Fc de IgG1 humana que comprende una o más mutaciones para reducir la unión al receptor Fc. En algunos aspectos, una o más mutaciones están en residuos seleccionados de S228 (*ej.,* S228A), L234 (*ej.,* L234A), L235 (*ej.,* L235A), D265 (*ej.,* D265A) y N297 (*ej.,* N297A). En algunos aspectos, la ABP comprende una mutación PVA236. PVA236 significa que la secuencia de aminoácidos ELLG, desde la posición de aminoácidos 233 a 236 de IgG1 o EFLG de IgG4, se reemplaza por PVA. Véase la patente de EE.UU. 9.150.641, incorporada por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, la región Fc de una ABP proporcionada en este documento se modifica como se describe en Armor, Eur. J. Immunol, 1999, 29: 2613-2624; WO 1999/058572; y/o la solicitud de patente del Reino Unido No. 98099518; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, la región Fc de una ABP proporcionada en este documento es una región Fc de IgG2 humana que comprende una o más de las mutaciones A330S y P33 IS.

En algunas modalidades, la región Fc de una ABP proporcionada aquí tiene una sustitución de aminoácidos en una o más posiciones seleccionadas de 238, 265, 269, 270, 297, 327 y 329. Véase la patente de EE.UU. 6.737.056, incorporada por referencia en su totalidad. Tales mutantes de Fc incluyen mutantes de Fc con sustituciones en dos o más de las posiciones de aminoácidos 265, 269, 270, 297 y 327, incluido el denominado mutante de Fc "DANA" con sustitución de los residuos 265 y 297 con alanina. Véase la patente de EE.UU. 7.332.581, incorporada por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, la ABP comprende una alanina en la posición de aminoácido 265. En algunas modalidades, la ABP comprende una alanina en la posición de aminoácido 297.

En ciertas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos que mejoran ADCC, tal como una sustitución en

una o más de las posiciones 298, 333 y 334 de la región Fc. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una región Fc con una o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones 239, 332 y 330, como se describe en Lazar, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 2006, 103: 4005-4010, incorporado por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento comprende una o más alteraciones que mejoran o disminuyen la unión a Clq y/o CDC. Véase la patente de EE.UU. No. 6, 194,551; WO 99/51642; e Idusogie, J. Immunol, 2000, 164: 4178-4184; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una o más alteraciones para aumentar la vida media. Las ABP con vidas medias aumentadas y unión mejorada al receptor Fc neonatal (FcRn) se describen, por ejemplo, en Hinton, J. Immunol, 2006, 176: 346-356; y la publicación de patente de EE.UU. No. 2005/0014934; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad. Dichas variantes de Fc incluyen aquellas con sustituciones en uno o más de los residuos de la región Fc: 238, 250, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 314, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424, 428 y 434 de una IgG.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada aquí comprende una o más variantes de la región Fc como se describe en la patente de EE.UU. Nos. 7.371.826 5.648.260 y 5.624.821; Duncan y Winter, Nature, 1988, 322: 738-740; y WO 94/29351; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

2.7. Piroglutamato

Como es conocido en la técnica, tanto el glutamato (E) como la glutamina (Q) en el extremo N-terminal de las proteínas recombinantes pueden ciclarse espontáneamente para formar piroglutamato (pE) in vitro e in vivo. Ver Liu, J. Biol. Chem., 2011, 286: 11211-11217, incorporado por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, en este documento se proporcionan ABP que comprenden una secuencia de polipéptidos que tiene un residuo pE en la posición N-terminal. En algunas modalidades, en el presente documento se proporcionan ABP que comprenden una secuencia de polipéptidos en la que el residuo N-terminal se ha convertido de Q a pE. En algunas modalidades, en el presente documento se proporcionan ABP que comprenden una secuencia de polipéptidos en la que el residuo N-terminal se ha convertido de E a pE.

En algunas modalidades, en este documento se proporcionan ABP que comprenden secuencias VH que tienen un residuo pE en la posición N-terminal. En algunas modalidades, en el presente documento se proporcionan ABP que comprenden una secuencia de VH en la que el residuo N-terminal se ha convertido de Q a pE. En algunas modalidades, se proporciona aquí una ABP que comprende una secuencia VH seleccionada de SEQ ID NO: 4-24, en donde el residuo Q de extremo N-terminal se ha convertido en pE. En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento una composición que comprende una ABP, en donde la ABP comprende un VH seleccionado de SEQ ID NO: 4-24, en el que al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95% o al menos aproximadamente el 99% de los residuos de extremo N-terminal de dicho VH en dicha composición se han convertido de Q a pE.

En algunas modalidades, en este documento se proporcionan ABP que comprenden secuencias VL que tienen un residuo pE en la posición N-terminal. En algunas modalidades, en el presente documento se proporcionan ABP que comprenden una secuencia VL en la que el residuo N-terminal se ha convertido de E a pE. En algunas modalidades, se proporciona aquí una ABP que comprende una secuencia VL seleccionada de SEQ ID NO: 25-28, en donde el residuo E de extremo N-terminal se ha convertido en pE. En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento una composición que comprende una ABP, en donde la ABP comprende un VL seleccionado de SEQ ID NO: 25-28, en el que al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95% o al menos aproximadamente

el 99% de los residuos de extremo N-terminal de dicho VL en dicha composición se han convertido de E a pE.

En algunas modalidades, en este documento se proporcionan ABP que comprenden secuencias de cadena pesada que tienen un residuo pE en la posición N-terminal. En algunas modalidades, en el presente documento se proporcionan ABP que comprenden una secuencia de cadena pesada en la que el residuo N-terminal se ha convertido de Q a pE. En algunas modalidades, se proporciona aquí una ABP que comprende una secuencia de cadena pesada seleccionada de SEQ ID NO: 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123 o 124, en donde el residuo Q de extremo N-terminal se ha convertido en pE. En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento una composición que comprende una ABP, en donde la ABP comprende una cadena pesada seleccionado de las SEQ ID NO: 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123 o 124, en las que al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente el 90%, al menos aproximadamente el 95%, o al menos aproximadamente el 99% de los residuos de extremo N-terminal de dicha cadena pesada en dicha composición se han convertido de Q a pE.

En algunas modalidades, en este documento se proporcionan ABP que comprenden secuencias de cadena ligera que tienen un residuo pE en la posición N-terminal. En algunas modalidades, en el presente documento se proporcionan ABP que comprenden una secuencia de cadena ligera en la que el residuo N-terminal se ha convertido de E a pE. En algunas modalidades, se proporciona aquí una ABP que comprende una secuencia de cadena ligera seleccionada de SEQ ID NO: 81, 92, 107 o 120, en donde el residuo E de extremo N-terminal se ha convertido en pE. En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento una composición que comprende una ABP, en donde la ABP comprende una cadena ligera seleccionado de las SEQ ID NO: 81, 92, 107 o 120, en las que al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 40%, al menos aproximadamente el 60%, al menos aproximadamente el 80%, al menos aproximadamente

el 90%, al menos aproximadamente el 95% o al menos aproximadamente el 99% de los residuos de extremo N-terminal de dicha cadena ligera en dicha composición se han convertido de E a pE.

2.8. Variantes de Proteínas de Unión a Antígeno con Cisteínas Modificadas

En ciertas modalidades, en este documento se proporcionan las ABPs con cisteína modificadas, también conocidas como "tioMAbs", en las que uno o más residuos de la ABP están sustituidos con residuos de cisteína. En modalidades particulares, los residuos sustituidos se producen en sitios accesibles al disolvente de la ABP. Al sustituir dichos residuos con cisteína, los grupos tiol reactivos se introducen en sitios accesibles a los disolventes de la ABP y pueden usarse para conjugar la ABP con otras fracciones, tales como fragmentos de fármaco o fragmentos enlazador-fármaco, por ejemplo, para crear un inmunoconjugado.

En ciertas modalidades, cualquiera o más de los siguientes residuos pueden estar sustituidos con cisteína: V205 de la cadena ligera; A118 de la región Fc de cadena pesada; y S400 de la región Fc de cadena pesada. Las ABPs con cisteínas modificadas pueden generarse como se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 7.521.541, que se incorpora como referencia en su totalidad.

2.8.1. Inmunoconjugados

2.8.1.1. Conjugados de polímero - proteína de unión a antígeno

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento se derivatiza mediante conjugación con un polímero. Cualquier polímero adecuado puede conjugarse con la ABP.

En algunas modalidades, el polímero es un polímero soluble en agua. Ejemplos ilustrativos de polímeros solubles en agua incluyen polietilenglicol (PEG), copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, poli-1,3-dioxolano, poli-1,3,6-trioxano, copolímero etileno/anhídrido maleico, poliaminoácidos (ya sea homopolímeros o copolímeros aleatorios), poli (n-

vinilpirrolidona)-co-polietilenglicol, homopolímeros de propropilenglicol, copolímeros de óxido de polipropileno/óxido de etileno, polioles polioxietilados (*ej.*, glicerol), alcohol polivinílico y mezclas de los mismos. En algunos aspectos, el polietilenglicol propionaldehído puede ser útil para fines de fabricación debido a su estabilidad en el agua.

El polímero puede ser de cualquier peso molecular y puede ser ramificado o no ramificado. El número de polímeros unidos a cada ABP puede variar, y si se une más de un polímero, pueden ser el mismo polímero o polímeros diferentes. En general, el número y/o tipo de polímeros utilizados para la derivatización puede determinarse en función de consideraciones que incluyen las propiedades o funciones particulares de la ABP a mejorar y el uso previsto de la ABP.

2.8.1,2. Conjugados de fármaco - proteína de unión a antígeno

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento se conjugan con uno o más agentes terapéuticos. Cualquier agente terapéutico adecuado puede conjugarse con la ABP. Agentes terapéuticos de ejemplo incluyen citocinas, quimiocinas y otros agentes que inducen una actividad deseada de células T, tales como OX40L, 4-1BBL, TNF-alfa (como se usa en el presente documento, "TNF"), IL-2, fusion IL-15, CXCL9, CXCL10, trampa de IL-10 trap, trampa de IL-27, y trampa de IL-35. Las trampas de citoquinas y su uso se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Economides, Nature Medicine, 2003, 9: 47-52, incorporado por referencia en su totalidad.

3. Métodos para la Fabricación Proteínas de Unión a Antígeno TIGIT

3,1. Preparación de Antígeno TIGIT

El antígeno TIGIT utilizado para el aislamiento de las ABP proporcionadas en el presente documento puede ser TIGIT intacto o un fragmento de TIGIT. El antígeno TIGIT puede estar, por ejemplo, en forma de una proteína aislada o una proteína expresada en la superficie de una célula.

En algunas modalidades, el antígeno TIGIT es una variante de origen no natural de TIGIT, tal como una proteína TIGIT que tiene una secuencia de aminoácidos o modificación postraduccional que no ocurre en la naturaleza.

En algunas modalidades, el antígeno TIGIT se trunca mediante la eliminación de, por ejemplo, secuencias intracelulares o de membrana, o secuencias de señal. En algunas modalidades, el antígeno TIGIT se fusiona en su extremo C-terminal con un dominio IgG1 Fc humano o una etiqueta de polihistidina.

3,2. Métodos de Fabricación de Anticuerpos Monoclonales

Los anticuerpos monoclonales se pueden obtener, por ejemplo, usando el método de hibridoma descrito por primera vez por Kohler, Nature, 1975, 256: 495-497 (incorporado por referencia en su totalidad), y/o por métodos de ADN recombinante véase, *ej.,* la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.816.567, incorporada como referencia en su totalidad). Los anticuerpos monoclonales también pueden obtenerse, por ejemplo, usando exhibición de fagos o bibliotecas de presentación basadas en levaduras. Véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 8.258.082 y 8.691.730, cada una de las cuales se incorpora como referencia en su totalidad.

En el método de hibridoma, un ratón u otro animal huésped apropiado se inmuniza para provocar linfocitos que producen o son capaces de producir anticuerpos que se unirán específicamente a la proteína utilizada para la inmunización. Alternativamente, los linfocitos pueden inmunizarse in vitro. Luego, los linfocitos se fusionan con células de mieloma usando un agente de fusión adecuado, tal como polietilenglicol, para formar una célula de hibridoma. Véase Goding J.W., Monoclonal Antibodies: Principles and Practice 3ra ed. (1986) Academic Press, San Diego, CA, incorporada por referencia en su totalidad.

Las células de hibridoma se siembran y crecen en un medio de cultivo adecuado que contiene una o más sustancias que inhiben el crecimiento o la supervivencia de las células de mieloma parental no fusionadas. Por ejemplo, si las células de mieloma parental carecen de la enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT o HPRT), el medio de

cultivo para las hibridomas típicamente incluirá hipoxantina, aminopterina y timidina (medio HAT), cuyas sustancias previenen el crecimiento deficiente de células HGPRT.

Las células de mieloma útiles son aquellas que se fusionan eficientemente, soportan la producción estable de anticuerpos de alto nivel por las células productoras de anticuerpos seleccionadas y son condiciones en medio sensible, tales como la presencia o ausencia del medio HAT. Entre estas, las líneas celulares de mieloma preferidas son las líneas de mieloma murino, tales como las derivadas de los tumores de ratón MOP-21 y MC-11 (disponibles en el Centro de Distribución Celular del Instituto Salk, San Diego, CA), y células SP-2 o X63-Ag8 -653 (disponibles en la American Type Culture Collection, Rockville, MD). Las líneas celulares de mieloma humano y heteromieloma humano de ratón también se han descrito para la producción de anticuerpos monoclonales humanos. Véase, *ej.*, Kozbor, J. Immunol, 1984, 133: 3001, incorporado por referencia en su totalidad.

Después de la identificación de células de hibridoma que producen anticuerpos de la especificidad, afinidad y/o actividad biológica deseadas, los clones seleccionados pueden subclonarse mediante procedimientos de dilución limitante y crecer mediante métodos estándar. Véase Goding, supra. Los medios de cultivo adecuados para este propósito incluyen, por ejemplo, medio D-MEM o RPMI-1640. Además, las células de hibridoma pueden crecer in vivo como tumores ascíticos en un animal.

El ADN que codifica los anticuerpos monoclonales puede aislarse y secuenciarse fácilmente usando procedimientos convencionales (*ej.*, usando sondas de oligonucleótidos que son capaces de unirse específicamente a genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras de los anticuerpos monoclonales). Por lo tanto, las células de hibridoma pueden servir como una fuente útil de ADN que codifica anticuerpos con las propiedades deseadas. Una vez aislado, el ADN puede colocarse en vectores de expresión, que luego se transfectan en células huésped tales como bacterias (*ej.*, E. coli), levadura (*ej.*, *Saccharomyces* o *Pichia sp*.), células COS, células de ovario de hámster chino (CHO), o células de mieloma que de otro modo no producen anticuerpos, para producir los anticuerpos monoclonales.

3.3. Métodos de Fabricación de Anticuerpos Quiméricos

Los métodos ilustrativos para fabricar anticuerpos quiméricos se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nº 4.816.567; y Morrison, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 1984, 81: 6851-6855; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, se prepara un anticuerpo quimérico usando técnicas recombinantes para combinar una región variable no humana (*ej.,* una región variable derivada de un ratón, rata, hámster, conejo o primate no humano, como un mono) con una región constante humana.

3.4. Métodos de Fabricación de Anticuerpos Humanizados

Los anticuerpos humanizados pueden generarse reemplazando la mayoría, o la totalidad, de las porciones estructurales de un anticuerpo monoclonal no humano con secuencias de anticuerpos humanos correspondientes. En consecuencia, se genera una molécula híbrida en la que solo la variable específica de antígeno, o CDR, se compone de una secuencia no humana. Los métodos para obtener anticuerpos humanizados incluyen los descritos en, por ejemplo, Winter y Milstein, Nature, 1991, 349: 293-299; Rader, Proc. Nat. Acad. Sci. EE.UU. , 1998, 95: 8910-8915; Steinberger, J. Biol. Chem. , 2000, 275: 36073-36078; Queen, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 1989, 86: 10029-10033; y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.585.089, 5.693.761, 5.693.762 y 6.180.370; cada uno de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

3.5. Métodos para fabricar Anticuerpos Humanos

Los anticuerpos humanos pueden generarse mediante una variedad de técnicas conocidas en el arte, por ejemplo, usando animales transgénicos (*ej.*, ratones humanizados). Véase, por ejemplo, Jakobovits, Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1993, 90: 2551; Jakobovits, Nature, 1993, 362: 255-258; Bruggermann, Year in Immuno. 1993, 7:33; y las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.591.669, 5.589.369 y 5.545.807; cada una de las cuales se incorporan por referencia en su totalidad. Los anticuerpos humanos también pueden derivarse de bibliotecas de presentación de fagos (véase, *ej.*, Hoogenboom, J. Mol. Biol, 1991, 227: 381-388; Marks, J. Mol. Biol, 1991, 222: 581-597; y patente de EE.UU.

Nos. 5.565.332 y 5.573.905; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad). Los anticuerpos humanos también pueden generarse mediante células B activadas in vitro (véase, *ej.*, la patente de EE. UU. Nos. 5.567.610 y 5.229.275, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad). Los anticuerpos humanos también pueden derivarse de bibliotecas de presentación basadas en levaduras (véase, *ej.*, la Patente de Estados Unidos Nº 8.691.730, incorporada por referencia en su totalidad).

3.6. Métodos para fabricar Fragmentos de Anticuerpos

Los fragmentos de anticuerpo proporcionados en el presente documento pueden fabricarse mediante cualquier método adecuado, incluidos los métodos ilustrativos descritos en el presente documento o los conocidos en la técnica. Los métodos adecuados incluyen técnicas recombinantes y digestión proteolítica de anticuerpos completos. Se describen métodos ilustrativos para fabricar fragmentos de anticuerpos, por ejemplo, en Hudson, Nat. Med., 2003, 9: 129-134, incorporado por referencia en su totalidad. Los métodos de fabricación de anticuerpos scFv se describen, por ejemplo, en Pluckthun, en The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg y Moore, editores, Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269-315 (1994); WO 93/16185; y la patente de EE.UU. Nos. 5.571.894 y 5.587.458; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

3.7. Métodos de Fabricación de Andamios Alternativos

Los andamios alternativos proporcionados en el presente documento pueden fabricarse mediante cualquier método adecuado, incluidos los métodos ilustrativos descritos en el presente documento o los conocidos en la técnica. Por ejemplo, los métodos de preparación de Adnectins™ se describen en Emanuel, MAbs, 2011, 3: 38-48, incorporados como referencia en su totalidad. Los métodos para preparar iMabs se describen en la publicación de patente de EE.UU. No. 2003/0215914, incorporado por referencia en su totalidad. Métodos de preparación de Anticalins® se describen en Vogt y Skerra, Chem. Biochem. , 2004, 5: 191-199, incorporado por referencia en su totalidad. Los métodos de preparación de dominios de Kunitz se describen en Wagner, Biochem. & Biophys. Res. Com., 1992, 186: 118-1145, incorporado por referencia en su totalidad. Los métodos para preparar aptámeros de péptidos de tiorredoxina se proporcionan en Geyer y Brent, Meth.

Enzymol, 2000, 328: 171-208, incorporado por referencia en su totalidad. Los métodos de preparación de los Aficuerpos se proporcionan en Fernández, Curr. Opinion in Biotech., 2004, 15: 364-373, incorporado por referencia en su totalidad. Los métodos de preparación de DARPins se proporcionan en Zahnd, J. Mol. Biol, 2007, 369: 1015-1028, incorporado por referencia en su totalidad. Los métodos de preparación de afilinas se proporcionan en Ebersbach, J. Mol. Biol, 2007, 372: 172-185, incorporado por referencia en su totalidad. Los métodos de preparación de Tetranectinas se proporcionan en Graversen, J. Biol. Chem., 2000, 275: 37390-37396, incorporado por referencia en su totalidad. Los métodos de preparación de Avímeros se proporcionan en Silverman, Nature Biotech., 2005, 23: 1556-1561, incorporado por referencia en su totalidad. Los métodos de preparación de Fynómeros se proporcionan en Silacci, J Biol. Chem., 2014, 289: 14392-14398, incorporado por referencia en su totalidad.

Se proporciona más información sobre andamios alternativos en Binz, Nat. Biotechnol, 2005 23: 1257-1268; y Skerra, Current Opin. en Biotech., 2007 18: 295-304, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

3.8. Métodos de Fabricación de Variantes

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento es una variante de afinidad madurada de una ABP precursora, que puede generarse, por ejemplo, usando técnicas de maduración de afinidad basadas en la presentación de fagos. Brevemente, uno o más residuos de CDR pueden mutarse y las variantes de ABP, o porciones de las mismas, pueden mostrarse en fagos y seleccionarse por afinidad. Dichas alteraciones pueden realizarse en los "puntos de acceso" de la CDR, o residuos codificados por codones que sufren mutación a alta frecuencia durante el proceso de maduración somática (véase Chowdhury, Methods Mol. Biol , 2008, 207: 179-196, incorporado por referencia en su totalidad), y/o residuos que se ponen en contacto con el antígeno. Alternativamente, las variantes de afinidad madurada de una ABP precursra pueden generarse o seleccionarse de otro modo para usar una plataforma de presentación basada en levadura (véase, *ej.*, WO2009/036379, WO 2010/105256, WO 2012/009568, y Xu, Protein Eng Des Sel, vol. 26 (10), págs. 663-670 (2013)).

Se puede usar cualquier método adecuado para introducir variabilidad en una secuencia o secuencias de polinucleótidos que codifican una ABP, que incluye PCR propensa a errores, alternación de cadenas y mutagénesis dirigida a oligonucleótidos tal como mutagénesis dirigida a trinucleótido (TRIM). En algunos aspectos, varios residuos de CDR (*ej.*, 4-6 residuos a la vez) se asignan al azar. Los residuos de CDR implicados en la unión al antígeno pueden identificarse específicamente, por ejemplo, usando mutagenesis o modelado por escaneo de alanina. CDR-H3 y CDR-L3 en particular a menudo son blanco de mutación.

La introducción de diversidad en las regiones variables y/o CDR se puede usar para producir una biblioteca secundaria. Luego se analiza la biblioteca secundaria para identificar las variantes de ABP con afinidad mejorada. La maduración de afinidad mediante la construcción y la reselección de bibliotecas secundarias se ha descrito, por ejemplo, en Hoogenboom, Methods in Molecular Biology, 2001, 178: 1-37, incorporado por referencia en su totalidad.

3.9. Vectores, Células Huésped y Métodos Recombinantes

También se proporcionan ácidos nucleicos aislados que codifican ABP TIGIT, vectores que comprenden los ácidos nucleicos y células huésped que comprenden los vectores y ácidos nucleicos, así como técnicas recombinantes para la producción de las ABP.

Para la producción recombinante de una ABP, el ácido nucleico que la codifica puede aislarse e insertarse en un vector replicable para una clonación adicional (es decir, amplificación del ADN) o expresión. En algunos aspectos, el ácido nucleico puede producirse por recombinación homóloga, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 5.204.244, incorporada como referencia en su totalidad.

Se conocen muchos vectores diferentes en la técnica. Los componentes del vector generalmente incluyen uno o más de los siguientes: una secuencia señal, un origen de replicación, uno o más genes marcadores, un elemento potenciador, un promotor y una

secuencia de terminación de la transcripción, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.534.615, incorporado por referencia en su totalidad.

A continuación se proporcionan ejemplos ilustrativos de células huésped adecuadas. No se pretende que estas células huésped sean limitantes, y se puede usar cualquier célula huésped adecuada para producir las ABP proporcionados aquí.

Las células huésped adecuadas incluyen cualquier célula procariota (*ej.*, bacteriana), eucariota inferior (*ej.*, levadura) o eucariota superior (*ej.*, mamífera). Los procariotas adecuados incluyen eubacterias, tales como organismos Gram-negativos o Gram-positivos, por ejemplo, Enterobacteriaceae tal como Escherichia (E. coli), Enterobacter, Erwinia, Klebsiella, Proteus, Salmonella (S. typhimurium), Serratia (S. marcescans), Shigella, Bacilli (B. subtilis y B. licheniformis), Pseudomonas (P. aeruginosa) y Streptomyces. Un huésped de clonación de E. coli útil es E. coli 294, aunque también son adecuadas otras cepas tales como E. coli B, E. coli XI 776 y E. coli W3110.

Además de los procariotas, los microbios eucariotas tales como hongos filamentosos o levaduras también son huéspedes de clonación o expresión adecuados para vectores que codifican ABP TIGIT. Saccharomyces cerevisiae, o levadura de panadería común, es un microorganismo huésped eucariota inferior comúnmente utilizado. Sin embargo, hay otros géneros, especies y cepas disponibles y útiles, como Schizosaccharomyces pombe, Kluyveromyces (K. lactis, K. fragilis, K. bulgaricus K. wickeramii, K. waltii, K. drosophilarum, K. thermotolerans y K. marxianus), Yarrowia, Pichia pastoris, Candida (C. albicans), Trichoderma reesia, Neurospora crassa, Schwanniomyces (S. occidentalis) y hongos filamentosos tales como, por ejemplo, Penicillium, Tolypocladium y Aspergillus {A. nidulans y A. niger).

Las células huésped de mamíferos útiles incluyen células COS-7, células HEK293; células de riñón de hámster bebé (BHK); Ovario de hámster chino (CHO); células de Sertoli de ratón; Células renales de mono verde africano (VERO-76), y similares.

Las células huésped utilizadas para producir la ABP TIGIT de esta invención pueden cultivarse en una variedad de medios. Los medios disponibles comercialmente

como, por ejemplo, Ham's F10, Medio Esencial Mínimo (MEM), RPMI-1640 y Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) son adecuados para cultivar células hospederas. Además, cualquiera de los medios descritos en Ham, Meth. Enz., 1979, 58:44; Barnes, Anal. Biochem., 1980, 102: 255; y las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4.767.704, 4.657.866, 4.927.762, 4.560.655 y 5.122.469; o pueden usarse los documentos WO 90/03430 y WO 87/00195. Cada una de las referencias anteriores se incorpora por referencia en su totalidad.

Cualquiera de estos medios podría suplementarse según sea necesario con hormonas y/o otros factores de crecimiento (tales como insulina, transferrina, o factor de crecimiento epidérmico), sales (tales como cloruro de sodio, calcio, magnesio y fosfato), buffers (tales como HEPES), nucleótidos (tales como adenosina y timidina), antibióticos, elementos traza (definidos como compuestos inorgánicos usualmente presentes en concentraciones finales en el rango micromolar) y glucosa o una fuente de energía equivalente. Cualquier otro suplemento necesario también puede incluirse en concentraciones apropiadas que serían conocidas por los expertos en la técnica.

Las condiciones de cultivo, tales como temperatura, pH, y similares, son aquellas utilizadas previamente con la célula hospedera seleccionada para la expresión, y serán evidentes para el experto en la materia.

Cuando se utilizan técnicas recombinantes, la ABP se puede producir intracelularmente, en el espacio periplásmico, o secretarse directamente en el medio. Si la ABP se produce intracelularmente, como primer paso, los desechos particulados, ya sea células huésped o fragmentos lisados, se eliminan, por ejemplo, mediante centrifugación o ultrafiltración. Por ejemplo, Carter, {Bio / Technology, 1992, 10: 163-167, incorporado por referencia en su totalidad) describe un procedimiento para aislar ABP que se secretan al espacio periplásmico de E. coli. Brevemente, la pasta celular se descongela en presencia de acetato de sodio (pH 3,5), EDTA y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) durante aproximadamente 30 minutos. Los desechos celulares se pueden eliminar por centrifugación.

En algunas modalidades, la ABP se produce en un sistema libre de células. En algunos aspectos, el sistema libre de células es un sistema de transcripción y traducción in vitro como se describe en Yin, MAbs, 2012, 4: 217-225, incorporado como referencia en su totalidad. En algunos aspectos, el sistema libre de células utiliza un extracto libre de células de una célula eucariota o de una célula procariota. En algunos aspectos, la célula procariota es E. coli. La expresión libre de células de la ABP puede ser útil, por ejemplo, cuando la ABP se acumula en una célula como un agregado insoluble, o donde los rendimientos de la expresión periplásmica son bajos.

Cuando la ABP se secreta en el medio, los sobrenadantes de dichos sistemas de expresión generalmente se concentran en primer lugar utilizando un filtro de concentración de proteínas comercialmente disponible, por ejemplo, una unidad de ultrafiltración Amicon o Millipore Pellicon. Un inhibidor de proteasa tal como PMSF puede incluirse en cualquiera de los pasos anteriores para inhibir la proteólisis y se pueden incluir antibióticos para prevenir el crecimiento de contaminantes adventicios.

La composición de ABP preparada a partir de las células se puede purificar utilizando, por ejemplo, cromatografía de hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis, y cromatografía de afinidad, con cromatografía de afinidad como una técnica de purificación típica. La idoneidad de la proteína A como un ligando de afinidad depende de la especie y el isotipo de cualquier dominio Fc de inmunoglobulina que está presente en la ABP. La proteína A puede usarse para purificar ABP que comprenden las cadenas pesadas γ̈, γ2 o γ4 humanas (Lindmark, J. Immunol. Meth. , 1983, 62: 1-13, incorporado por referencia en su totalidad). La proteína G es útil para todos los isotipos de ratón y para γ3 humano (Guss, EMBO J., 1986, 5: 1567-1575, incorporado por referencia en su totalidad).

La matriz a la que se une el ligando de afinidad es a menudo la agarosa, pero hay otras matrices disponibles. Matrices mecánicamente estables tales como vidrio de poro controlado o poli (estirenodivinil) benceno permiten velocidades de flujo más rápidas y tiempos de procesamiento más cortos que se pueden lograr con la agarosa. Cuando la ABP comprende un dominio Cm, la resina BakerBond ABX® es útil para la purificación.

También están disponibles otras técnicas para la purificación de proteínas, tales como el fraccionamiento en una columna de intercambio iónico, precipitación con etanol, HPLC de fase inversa, cromatografía sobre sílice, cromatografía sobre sefarosa (Sepharose®) de heparina cromatofoco, SDS-PAGE, y precipitación de sulfato de amonio. aplicado por un experto en la materia.

Después de cualquier etapa de purificación preliminar, la mezcla que comprende la ABP de contaminantes de interés puede someterse a cromatografía de interacción hidrófoba a pH bajo usando un tampón de elución a un pH entre 2,5 y 4,5 aproximadamente, generalmente realizado a bajas concentraciones de sal (*ej.*, de 0 a 0,25 M aproximadamente de sal).

4. Ensayos

Se puede usar una variedad de ensayos conocidos en la técnica para identificar y caracterizar las ABP TIGIT proporcionadas aquí.

4.1. Ensayos de unión, competencia y de mapeo de epitopes

La actividad de unión a antígeno específica de las ABP proporcionadas en el presente documento puede evaluarse mediante cualquier método adecuado, que incluye el uso de SPR, BLI, RIA y MSD-SET, como se describe en otra parte de esta descripción. Además, la actividad de unión al antígeno puede evaluarse mediante ensayos ELISA y ensayos de transferencia Western.

Los ensayos para medir la competencia entre dos ABP, o una ABP y otra molécula (*ej.*, uno o más ligandos de TIGIT) se describen en otra parte de esta descripción y, por ejemplo, en Harlow y Lane, Antibodies: A Laboratory Manual ch.14, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y, incorporado por referencia en su totalidad. Los ensayos para mapear los epítopos a los que se unen las ABP proporcionadas en el presente documento se describen, por ejemplo, en Morris "Epitope Mapping Protocols", en Methods in Molecular Biology vol. 66, 1996, Humana Press, Totowa, N.J., incorporada por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el epítopo se determina mediante

competencia peptídica. En algunas modalidades, el epítopo se determina por espectrometría de masas. En algunas modalidades, el epítopo se determina por cristalografía.

En algunas modalidades, el "escaneo de alanina" o el "mapeo de alanina" se usan para mapear epítopos de una proteína diana y/o paratopes de un anticuerpo. El escaneo de alanina se usa para determinar la contribución de un residuo específico a la estabilidad o función de una proteína proporcionada. Véase, *ej.*, Weiss, Proc Natl Acad Sci 2000 Agosto 1; 97(16): 8950-8954.

4.2. Ensayos de Antagonismo TIGIT

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento se seleccionan para identificar o caracterizar ABP con actividad antagonista contra TIGIT. Se puede usar cualquier ensayo adecuado para identificar o caracterizar tales ABP. En algunos aspectos, el ensayo mide la cantidad de una citocina secretada por una célula T efectora después de poner en contacto la célula T efectora con una ABP proporcionada aquí. En algunos aspectos, la citocina se selecciona de IL-2, IL-6, LT-a, TNF, GM-CSF, IKNγ, y combinaciones de las mismas. En algunos aspectos, la citocina se selecciona de sCD40L, VEGF, TGF-a, RANTES, PDGF-AB/BB, PDGF-AA, MIP-Iβ, MIP-la, MDC (CCL22), MCP-3, MCP-1, IP-10, IL-17A, IL-2Ra, IL-15, IL-13, IL-12 (p70), IL-12 (p40), IL-10, IL-9, IL-8, IL-7, IL-5, IL-4, IL-3, IL-2, IL-2Ra, IL-1RA, IL-Iβ, IL-la, IFNy, IFNa2, GRO, GM-CSF, G-CSF, fractalquina, ligando Flt-3, FGF-2, eotaxina, EGF, y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, las células efectoras se coestimulan con un agonista de CD3, para promover la secreción de citocinas por la célula efectora. En algunos aspectos, el agonista de CD3 se proporciona a un nivel submáximo.

En algunos aspectos, tales ensayos pueden medir la proliferación de una célula T efectora después de contactar la célula T efectora con una ABP proporcionada en este documento. En algunos aspectos, la proliferación de la célula T efectora se mide mediante la dilución de un tinte (*ej.*, éster succinimidílico de diacetato de carboxifluoresceína;

CFSE), mediante la absorción de timidina tritiada, mediante ensayos de viabilidad de células luminiscentes o mediante otros ensayos conocidos en la técnica.

En algunos aspectos, dichos ensayos pueden medir la diferenciación, producción de citocinas, viabilidad (*ej.*, supervivencia), proliferación o actividad supresora de una célula T reguladora después de poner en conacto la célula T reguladora con una ABP proporcionada en este documento.

En algunos aspectos, tales ensayos pueden medir la actividad citotóxica de una célula NK después de poner en contacto la célula NK con una ABP proporcionada en este documento. En algunos aspectos, la actividad citotóxica de la célula NK se mide utilizando un ensayo de citotoxicidad que cuantifica la eliminación mediada por NK de células diana (*ej.*, una línea celular K562). Véase Jang, Ann. Clin. Lab. Sci., 2012, 42:42-49, incorporada por referencia en su totalidad.

En algunos aspectos, tales ensayos pueden medir la cantidad de granzima B. En algunos aspectos, tales ensayos pueden medir la cantidad de perforina.

4.3. Ensayos para Funciones Efectoras

La función efectora después del tratamiento con las ABP proporcionadas en este documento puede evaluarse usando una variedad de ensayos in vitro e in vivo conocidos en la técnica, incluidos los descritos en Ravetch y Kinet, Annu. Rev. Immunol, 1991, 9:457-492; Patente de EE.UU. Nos. 5,500,362, 5,821,337; Hellstrom, Proc. Nat 'lAcad. Sci. EE.UU., 1986, 83:7059-7063; Hellstrom, Proc. Nat 'lAcad. Sci. EE.UU., 1985, 82: 1499-1502; Bruggemann, J Exp. Med., 1987, 166: 1351-1361; Clynes, Proc. Nat 'lAcad. Sci. EE.UU., 1998, 95:652-656; WO 2006/029879; WO 2005/100402; Gazzano-Santoro, J. Immunol. Methods, 1996, 202: 163-171; Cragg, Blood, 2003, 101 : 1045-1052; Cragg, Blood, 2004, 103:2738- 2743; y Petkova, Int l. Immunol , 2006, 18: 1759-1769; cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

5. Composiciones Farmacéuticas

Las ABP proporcionadas en el presente documento pueden formularse en cualquier composición farmacéutica apropiada y administrarse por cualquier vía de administración adecuada. Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, las vías intraarterial, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, nasal, parenteral, pulmonar y subcutánea.

La composición farmacéutica puede comprender uno o más excipientes farmacéuticos. Se puede usar cualquier excipiente farmacéutico adecuado, y un experto habitual en la técnica es capaz de seleccionar excipientes farmacéuticos adecuados. Por consiguiente, los excipientes farmacéuticos proporcionados a continuación tienen la intención de ser ilustrativos, y no limitantes. Los excipientes farmacéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, los descritos en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, Rowe, (Eds.) sexta edición, (2009) incorporada como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un agente anti-espumante. Se puede usar cualquier agente anti-espumante adecuado. En algunos aspectos, el agente anti-espumante se selecciona de un alcohol, un éter, un aceite, una cera, una silicona, un tensioactivo, y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el agente anti-espumante se selecciona de un aceite mineral, un aceite vegetal, etileno bis estearamida, una cera de parafina, una cera de éster, una cera de alcohol graso, un alcohol graso de cadena larga, un jabón de ácido graso, un éster de ácido graso, un silicio glicol, una fluorosilicona, un copolímero de polietilenglicol-polipropilenglicol, polidimetilsiloxano-dióxido de silicio, éter, alcohol octílico, alcohol caprílico, trioleato de sorbitán, alcohol etílico, 2-etil-hexanol, dimeticona, alcohol oleílico, simeticona, y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un codisolvente. Ejemplos ilustrativos de codisolventes incluyen etanol, poli(etileno)glicol, butilenglicol, dimetilacetamida, glicerina, propilenglicol, y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un tampón. Ejemplos ilustrativos de tampones incluyen acetato, borato, carbonato, lactato, malato, fosfato, citrato, hidróxido, dietanolamina, monoetanolamina, glicina, metionina, goma guar, glutamato monosódico, y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un vehículo o relleno. Ejemplos ilustrativos de vehículos o rellenos incluyen lactosa, maltodextrina, manitol, sorbitol, quitosano, ácido esteárico, goma de xantano, goma de guar, y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un tensioactivo. Ejemplos ilustrativos de tensioactivos incluyen -alfa-tocoferol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, docusato de sodio, gliceril behenato, monooleato de glicerilo, ácido láurico, macrogol 15 hidroxiestearato, alcohol miristílico, fosfolípidos, polioxietilen alquil éteres y ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, estearatos de polioxietileno, polioxilglicéridos, laurilsulfato de sodio, ésteres de sorbitán, succinato de polietileno (glicol) de vitamina E, y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un agente anti-compactamiento. Ejemplos ilustrativos de agentes anti-compactamiento incluyen fosfato de calcio (tribásico), hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, óxido de magnesio, y combinaciones de los mismos.

Otros excipientes que pueden usarse con las composiciones farmacéuticas incluyen, por ejemplo, albúmina, antioxidantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, polímeros bioabsorbibles, agentes quelantes, agentes de liberación controlada, diluyentes, agentes dispersantes, potenciadores de disolución, agentes emulsionantes, agentes gelificantes, bases de pomadas, potenciadores de penetración, conservantes, agentes solubilizantes, solventes, agentes estabilizantes, azúcares, y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos de cada uno de estos agentes se describen, por ejemplo, en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, Rowe, (Eds.) sexta edición, (2009), The Pharmaceutical Press, incorporada por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un disolvente. En algunos aspectos, el disolvente es una solución salina, tal como una solución salina isotónica estéril o una solución de dextrosa. En algunos aspectos, el solvente es agua para inyección.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas están en forma de partículas, tales como una micropartícula o una nanopartícula. Las micropartículas y nanopartículas se pueden formar a partir de cualquier material adecuado, como un polímero o un lípido. En algunos aspectos, las micropartículas o nanopartículas son micelas, liposomas o polimeromas.

Además, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden una ABP, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunas ABP.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación proporcionadas en el presente documento pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria pueden ser anhidras si se espera un contacto sustancial con humedad durante la fabricación, empaquetado, y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, composiciones anhídridas pueden ser empacadas utilizando materiales conocidos para prevenir exposición al agua tal que éstas puedan incluirse en kits de formulación apropiados. Ejemplos de empaques apropiados incluyen, pero no están limitados a aluminios herméticamente sellados, plásticos, recipientes de dosis unitaria (ej., viales), empaques blister, y empaques de tira.

5.1. Formas de Dosificación Parenteral

En ciertas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento se formulan como formas de dosificación parenteral. Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a los sujetos por varias vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluidas infusiones y inyecciones en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración generalmente pasa por alto las defensas naturales de los sujetos contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son típicamente estériles o capaces de esterilizarse antes de la administración a un sujeto. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos (*ej.*, liofilizados) listos para disolver o suspender en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenteral son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP, vehículos acuosos tales como, pero sin limitar a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactada; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, glicol de polietileno, y glicol de polipropileno, y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitar a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

Los excipientes que aumentan la solubilidad de una o más de las ABP descritos aquí también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral.

En algunas modalidades, la forma de dosificación parenteral se liofiliza. Formulaciones liofilizadas de ejemplo se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. Nos. 6.267.958 y 6, 171.586; y WO 2006/044908; cada una de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

6. Formas de Dosificación y Dosis Unitarias

En la terapéutica humana, el médico determinará la posología que considere más apropiada de acuerdo con un tratamiento preventivo o curativo y de acuerdo con la edad, peso, condición y otros factores específicos del sujeto a tratar.

En ciertas modalidades, una composición proporcionada en este documento es una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria única. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias individuales proporcionadas en el presente documento comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de una o más ABP profilácticas o terapéuticas.

La cantidad de la ABP o composición que será efectiva en la prevención o tratamiento de un trastorno o uno o más síntomas del mismo variará con la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección, y la ruta por la cual se administra la ABP. La frecuencia y dosis también variarán según los factores específicos para cada sujeto, dependiendo de la terapia específica (*ej.*, agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad del trastorno, enfermedad o afección, la vía de administración, así como la edad, cuerpo, peso, respuesta y el historial médico del sujeto. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemasde prueba de modelo in vitro o animal.

En ciertas modalidades, las dosis de ejemplo de una composición incluyen cantidades de miligramo o microgramos de la ABP por kilogramo del sujeto o peso de la muestra (*ej.*, aproximadamente 10 microgramos por kilogramo a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo, aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 25 miligramos por kilogramo, o aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo). En ciertas modalidades, la dosificación de la ABP proporcionada en este documento, basada en el peso de la ABP, administrada para prevenir, tratar, manejar o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto es 0.1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg, o 15 mg/kg o más del peso corporal de un sujeto. Puede ser necesario usar dosis de ABP fuera de los intervalos descritos en este documento en algunos casos,

como será evidente para los expertos en la materia. Además, se observa qué el clínico o médico tratante sabrán cómo y cuándo interrumpir, ajustar o finalizar la terapia junto con la respuesta del sujeto.

Diferentes cantidades terapéuticamente efectivas pueden ser aplicables para diferentes enfermedades y afecciones, como será fácilmente conocido por los expertos en la técnica. De manera similar, las cantidades suficientes para prevenir, controlar, tratar o mejorar tales trastornos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, los efectos adversos asociados con las ABP proporcionadas en el presente documento también están abarcadas por las cantidades de dosificación y esquemas de frecuencia de dosis proporcionados en el presente. Además, cuando a un sujeto se le administran dosis múltiples de una composición proporcionada en este documento, no todas las dosis necesitan ser iguales. Por ejemplo, la dosis administrada al sujeto puede aumentarse para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico de la composición o puede disminuirse para reducir uno o más efectos secundarios que experimenta un sujeto particular.

En ciertas modalidades, el tratamiento o prevención pueden iniciarse con una o más dosis de carga de una ABP o composición proporcionada en este documento seguido de una o más dosis de mantenimiento.

En ciertas modalidades, una dosis de una ABP o composición proporcionada en el presente documento puede administrarse para lograr una concentración en estado estacionario de la ABP en sangre o suero del sujeto. La concentración en estado estacionario puede determinarse mediante la medición de acuerdo con las técnicas disponibles para los expertos o puede basarse en las características físicas del sujeto, tales como la altura, peso y edad.

En ciertas modalidades, la administración de la misma composición puede repetirse y las administraciones pueden estar separadas por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

Como se discute en más detalle en otra parte de esta descripción, una ABP proporcionada aquí puede administrarse opcionalmente con uno o más agentes adicionales

útiles para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno. La cantidad efectiva de tales agentes adicionales puede depender de la cantidad de ABP presente en la formulación, el tipo de trastorno o tratamiento, y los otros factores conocidos en la técnica o descritos aquí.

7. Aplicaciones terapéuticas

Para aplicaciones terapéuticas, las ABP de la invención se administran a un mamífero, generalmente un humano, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable tal como las conocidas en la técnica y las discutidas anteriormente. Por ejemplo, las ABP de la invención pueden administrarse a un humano por vía intravenosa como un bolo o mediante infusión continua durante un período de tiempo, por vía intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial, intratecal o intratumoral. Las ABP también se administran adecuadamente por vía peritumoral, intralesional o perilesional, para ejercer efectos terapéuticos tanto locales como sistémicos. La ruta intraperitoneal puede ser particularmente útil, por ejemplo, en el tratamiento de tumores de ovario.

Las ABP proporcionadas en este documento pueden ser útiles para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección que implique TIGIT. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es una enfermedad o afección que puede beneficiarse del tratamiento con una ABP anti-TIGIT. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es un tumor. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno proliferativo celular. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es un cáncer. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es una infección viral.

En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento se proporcionan para uso como medicamento. En algunas modalidades, las ABP proporcionadas en el presente documento se proporcionan para uso en la fabricación o preparación de un medicamento. En algunas modalidades, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad o afección que puede beneficiarse de una ABP anti-TIGIT. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es un tumor. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es un trastorno proliferativo celular. En algunas modalidades, la

enfermedad o afección es un cáncer. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es una infección viral.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita administrando una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es un cáncer. En algunos aspectos, la enfermedad o afección es una infección viral.

Cualquier cáncer adecuado puede tratarse con las ABP proporcionadas en el presente documento. Los cánceres ilustrativos adecuados incluyen, por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, carcinoma de células basales, tumor cerebral, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de mama, tumor bronquial, carcinoma de origen primario desconocido, tumor cardíaco, cáncer cervical, cordoma, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, carcinoma ductal, tumor embrionario, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer esofágico, estesioneuroblastoma, histiocitoma fibroso, sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, tumor de células germinales, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, histiocitosis, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumor de células de los islotes, Sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobular in situ, cáncer de pulmón, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con carcinoma primario oculto del tracto de la línea media que involucra el gen NUT, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, cavidad nasal y cáncer de seno par nasal, cáncer de nasofaringe, neuroblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganoma, paraganoma, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe,

feocromocitomas, tumor pituitario, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal y uréter, retinoblastoma, tumor rabdoide, cáncer de glándula salival, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, tumor de médula espinal, cáncer de estómago, linfoma de células T, tumor teratoideo, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva y tumor de Wilms.

Cualquier virus adecuado puede tratarse con las ABP proporcionadas en el presente documento. Los virus ilustrativos adecuados incluyen, por ejemplo, virus adenoasociados, virus Aichi, lisisavirus de murciélago australiano, poliomavirus BK, virus Banna, Virus del bosque de Barmah, virus de Bunyamwera, virus de Bunya La Crosse, liebre de raquetas de nieve de Bunyavirus, virus herpes Cercopitecino, virus Chandipura, virus Chikungunya, Cosavirus A, virus de la viruela vacuna, virus Coxsackiev, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus del dengue, virus Dhori, virus Dugbe, virus Duvenhage, virus de la encefalitis equina oriental, ebolavirus, echovirus, virus de la encefalomiocarditis, virus Epstein-Barr, virus del murciélago europeo, virus GB-C/virus de la Hepatitis G, virus Hantaan, virus Hendra, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis E, virus de la hepatitis delta, virus de la viruela, adenovirus humano, astrovirus humano, coronavirus humano, citomegalovirus humano, enterovirus humano, herpesvirus humano 1, herpesvirus humano 2, herpesvirus humano 6, herpesvirus humano 7, herpesvirus humano 8, virus de inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano 1, virus del papiloma humano 2, virus del papiloma humano, parainfluenza humana, parvovirus humano B 19, virus sincitial respiratorio humano, rinovirus humano, coronavirus del SARS humano, espumaretrovirus humano, virus linfotrópico T humano, torovirus humano, virus de influenza A, virus de influenza B, virus de influenza C , virus de Isfahan, poliomavirus JC, virus de encefalitis japonesa, virus de arena de Junin, poliomavirus KI, virus Kunjin, virus de murciélago de Lagos, virus de Marburg del lago Victoria, virus de Langat, virus de Lassa, virus de Lordsdale, virus de lupa, virus de coriomeningitis linfocítica, virus de Machupo, virus de Mayaro, Coronavirus MERS, virus del sarampión, virus de la encefalomiocarditis de Mengo, virus del polioma de células de

Merkel, virus de Mokola, virus del molusco contagioso, virus de la viruela del mono, virus de las paperas, virus de la encefalitis del valle de Murray, virus de Nueva York, virus de Nipah, virus de Norwalk, virus de O'nyong-nyong, Virus Orf, virus Oropouche, virus Pichinde, poliovirus, flebovirus Punta toro, virus Puumala, virus de la rabia, virus de la fiebre del Valle del Rift, Rosavirus A, virus del río Ross s, rotavirus A, rotavirus B, rotavirus C, virus de la rubéola, virus Sagiyama, salivirus A, virus de la fiebre de la mosca de arena, virus Sapporo, virus del bosque Semliki, virus de Seúl, virus espumoso de los simios, virus del simio 5, virus Sindbis, virus Southampton, St Virus de la encefalitis de Louis, virus powassan transmitido por garrapatas, virus del par teno, virus Toscana, virus Uukuniemi, virus vaccinia, virus varicela-zoster, virus variola, virus de la encefalitis equina venezolana, virus de la estomatitis vesicular, virus de la encefalitis equina occidental, El poliomavirus WU, el virus del Nilo Occidental, el virus del tumor del mono Yaba, el virus de la enfermedad tipo Yaba, el virus de la fiebre amarilla y el virus del Zika.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para antagonizar TIGIT en una célula diana de un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto. En algunos aspectos, el antagonismo de TIGIT mediante una ABP proporcionada aquí da como resultado una mayor secreción de IL-2, LT-a, IL-6, TNF, GM-CSF, IFNy o combinaciones de los mismos por una célula diana.

En algunas modalidades, el presente documento proporciona un método para aumentar la proliferación, supervivencia y/o función de una célula T efectora en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad efectiva de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto. En algunos aspectos, la célula T efectora es una célula T efectora CD4+. En algunos aspectos, la célula T efectora es una célula T efectora CD8+.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para anular la supresión de una célula T efectora por una célula T reguladora en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto. En algunos aspectos, la célula T reguladora es una célula T

CD4+CD25+Foxp3+reguladora. En algunos aspectos, la célula T reguladora es una célula T CD8+CD25+reguladora.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para aumentar la actividad de una célula asesina natural (NK) o una célula T asesina natural (NKT) en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para mejorar una respuesta inmune en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método que retrasa la aparición de un tumor en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método que previene la aparición de un tumor en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para retrasar la aparición de un cáncer en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad efectiva de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para orevenir la aparición de un cáncer en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad efectiva de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para reducir el tamaño de un tumor en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para reducir el número de metástasis en un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para retrasar la aparición de una infección viral en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para prevenir la aparición de una infección viral en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para reducir el título viral de un sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para eliminar un virus del sujeto que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para extender el período de supervivencia global, el tiempo medio de supervivencia o la supervivencia libre de progresión en un sujeto que lo necesita administrando una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto.

En algunas modalidades, se proporciona en el presente documento un método para tratar a un sujeto que se ha vuelto resistente a un tratamiento terapéutico estándar mediante la administración de una cantidad eficaz de una ABP proporcionada en el presente documento al sujeto. En algunas modalidades, el tratamiento terapéutico estándar de atención al que el sujeto se ha vuelto resistente es un inhibidor de PD-1. En otras modalidades, el tratamiento terapéutico estándar de atención al que el sujeto se ha vuelto

resistente es un inhibidor de PL-1. En otras modalidades, el tratamiento terapéutico estándar de atención al que el sujeto se ha vuelto resistente es un inhibidor de CTLA-4.

8. Terapias de Combinación

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento se administra con al menos un agente terapéutico adicional. Cualquier agente terapéutico adicional adecuado puede administrarse con una ABP proporcionada en este documento. En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional se selecciona de radiación, un agente citotóxico, un agente quimioterapéutico, un agente citostático, un agente anti-hormonal, un inhibidor de EGFR, un agente inmunoestimulador, un agente anti-angiogénico y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, una ABP proporcionada en este documento se administra después de la resección quirúrgica de un tumor.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional comprende un modificador epigenético. Los modificadores epigenéticos de ejemplo incluyen inhibidores de la ADN metiltransferasa (DNMT) tales como la 5-aza-2-desoxicitidina o 5-azacitidina, que han sido aprobados en el síndrome mielodisplásico (SMD) y la leucemia mielógena aguda (AML), e inhibidores de la desacetilasa de histonas (HDI) que incluyen vorinostat, romidepsina, panobinostat, belinostat y entinostat, que han demostrado ser activos en el linfoma de células T cutáneo y periférico. En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico adicional es un modificador epigenético combinado con un inhibidor de PD-1 o PD-L1.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional comprende un agente inmunoestimulador.

En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un agente que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmune, o un ligando del mismo. En algunos aspectos, el receptor o ligando inhibidor se selecciona a partir de la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, también conocida como CD 152), proteína de muerte celular programada 1 (también PD-1 o CD279), ligando de muerte programada 1

(también PD-Ll o CD274), factor de crecimiento transformante beta (TGF), gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3, también CD223), Tim-3 (receptor celular 2 del virus de la hepatitis A o HAVCR2 o CD366), neuritina, B - y atenuador de linfocitos T (también BTLA o CD272), receptores tipo inmunoglobulinas de las células asesinas (KIR) y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el agente se selecciona de un anticuerpo anti-PD-1 (*ej.,* pembrolizumab o nivolumab), y anticuerpo anti-PD-Ll (*ej.*, atezolizumab), un anticuerpo anti-CTLA-4 (*ej.,* ipilimumab), un anticuerpo anti-TIM3, molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 1 (CECAM-1, también CD66a) y 5 (CEACAM-5, también CD66e), receptor inmunorregulador Vset (también VISR o VISTA), receptor tipo inmunoglobulina asociada a leucocitos 1 (también LAIR1 o CD305), CD 160, receptor de las células asesinas naturales 2B4 (también CD244 o SLAMF4) y combinaciones de los mismos. En algunos aspectos, el agente es pembrolizumab. En algunos aspectos, el agente es nivolumab. En algunos aspectos, el agente es atezolizumab.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-Ll. En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-Ll se selecciona de un anticuerpo, un peptidomimético y una molécula pequeña. En algunos aspectos, el agente terapéutico adicional que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-Ll se selecciona de pembrolizumab (KEYTRUDA), nivolumab (OPDIVO), atezolizumab, avelumab, pidilizumab, durvalumab, BMS-936559, sulfamonometoxina 1 y sulfamethizo 2. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-Ll es cualquier agente terapéutico conocido en la técnica que tenga dicha actividad, por ejemplo, como se describe en Weinmann, Chem Med Chem, 2016, 14: 1576 (DOI: 10.1002/cmdc.201500566), incorporado como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-Ll se formula en la misma composición farmacéutica que una ABP proporcionada en la presente. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-Ll se formula en una composición farmacéutica diferente de una ABP proporcionada en la presente. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-Ll se administra antes de la administración de una ABP proporcionada aquí. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1

y PD-Ll se administra después de la administración de una ABP proporcionada aquí. En algunas modalidades, el agente que inhibe la interacción entre PD-1 y PD-Ll se administra simultáneamente con una ABP proporcionada aquí, pero el agente y ABP se administran en composiciones farmacéuticas separadas.

En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un agonista de un receptor coestimulador de una célula inmune. En algunos aspectos, el receptor coestimulador se selecciona de GITR, OX40, ICOS, LAG-2, CD27, CD28, 4-1BB, CD40, STING, un receptor tipo Toll, RIG-1 y un receptor tipo NOD . En algunas modalidades, el agonista es un anticuerpo.

En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador modula la actividad de la arginasa, la indoleamina-2 3-dioxigenasa o el receptor de adenosina A2A.

En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es una citocina. En algunos aspectos, la citocina se selecciona de IL-2, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 y combinaciones de las mismas.

En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un virus oncolítico. En algunos aspectos, el virus oncolítico se selecciona de un virus herpes simple, un virus de estomatitis vesicular, un adenovirus, un virus de la enfermedad de Newcastle, un virus vaccinia y un virus maraba.

En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es una célula T con un receptor de antígeno quimérico (célula CAR-T). En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un anticuerpo dirigido a células T bi o multiespecíficas. En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un anticuerpo anti-TGF-β. En algunas modalidades, el agente inmunoestimulador es un TGF-β trap.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra un antígeno tumoral. La vacuna puede dirigir cualquier antígeno adecuado, siempre que esté presente en un tumor tratado por los métodos proporcionados en el presente documento. En algunos aspectos, el antígeno tumoral es un antígeno tumoral que se sobreexpresa en

comparación con sus niveles de expresión en el tejido normal. En algunos aspectos, el antígeno tumoral se selecciona de antígeno de testículo de cáncer, antígeno de diferenciación, NY-ESO-1, MAGE-A1, MART y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen un taxano (*ej.*, paclitaxel o docetaxel); un agente de platino (*ej.*, carboplatino, oxaliplatino y/o cisplatino); un inhibidor de topoisomerasa (*ej.*, irinotecán, topotecán, etopósido y/o mitoxantrona); ácido folínico (*ej.*, leucovorina); o un inhibidor metabólico de nucleósidos (*ej.*, fluorouracilo, capecitabina y/o gemcitabina). En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es ácido folínico, 5-fluorouracilo, y / u oxaliplatino. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es 5-fluorouracilo e irinotecán. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un taxano y un agente de platino. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es paclitaxel y carboplatino. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es el pemetrexato. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico dirigido tal como un agente dirigido a EGFR, RAF o MEK.

El agente terapéutico adicional puede administrarse por cualquier medio adecuado. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente y el agente terapéutico adicional se incluyen en la misma composición farmacéutica. En algunas modalidades, una ABP proporcionada en la presente y el agente terapéutico adicional se incluyen en diferentes composiciones farmacéuticas.

En las modalidades en las que una ABP proporcionada en la presente y el agente terapéutico adicional se incluyen en diferentes composiciones farmacéuticas, la administración de la ABP puede ocurrir antes, simultáneamente, y/o después de la administración del agente terapéutico adicional. En algunos aspectos, la administración de una ABP proporcionada en la presente y el agente terapéutico adicional ocurre dentro de aproximadamente un mes uno del otro. En algunos aspectos, la administración de una ABP proporcionada en la presente y el agente terapéutico adicional ocurre dentro de aproximadamente una semana uno del otro. En algunos aspectos, la administración de una ABP proporcionada en la presente y el agente terapéutico adicional ocurre dentro de

aproximadamente un día uno del otro. En algunos aspectos, la administración de una ABP proporcionada en la presente y el agente terapéutico adicional ocurre dentro de aproximadamente doce horas uno del otro. En algunos aspectos, la administración de una ABP proporcionada en la presente y el agente terapéutico adicional ocurre dentro de aproximadamente una hora uno del otro.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-hTIGIT para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, en el que la composición se administra en combinación con un anticuerpo contra Tim-3, 4-1BB, GITR , PD-1 o PD-L1 u OX40L, en donde el anticuerpo anti-hTIGIT comprende un CDR-H3 de SEQ ID NO: 32, un CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, un CDR-H1 de SEQ ID NO: 54 , un CDR-L3 de SEQ ID NO: 64, un CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y un CDR-L1 de SEQ ID NO: 71. En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-hTIGIT para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, en donde la composición se administra en combinación con un anticuerpo contra Tim-3, 41BB, GITR, PD -1 o PD-L1 u OX40L, en donde el anticuerpo anti-hTIGIT comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 13 y una secuencia VL de la SEQ ID NO:26. En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-hTIGIT para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto, en donde la composición se administra en combinación con un anticuerpo contra Tim-3, 41BB, GITR, PD -1 o PD-L1 u OX40L, en donde el anticuerpo anti-hTIGIT comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 99 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 92.

En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo anti-hTIGIT para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer en un sujeto, en el que el anticuerpo anti-hTIGIT se administra en combinación con un anticuerpo contra Tim-3, 4 IBB, GITR, PD-1 o PD-L1 u OX40L, en donde el anticuerpo anti-hTIGIT comprende un CDR-H3 de SEQ ID NO: 32, un CDR-H2 de SEQ ID NO: 40, un CDR-H1 de SEQ ID NO: 54, un CDR- L3 de SEQ ID NO: 64, un CDR-L2 de SEQ ID NO: 68, y un CDR-L1 de SEQ ID NO: 71. En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo anti-hTIGIT para usar en el tratamiento o prevención de cáncer en un sujeto, en el que el anticuerpo anti-hTIGIT se

administra en combinación con un anticuerpo contra Tim-3, 41BB, GITR, PD-1 o PD-L1 u OX40L, en donde el anticuerpo anti-hTIGIT comprende una secuencia VH de SEQ ID NO: 13 y una secuencia VL de la SEQ ID NO: 26. En un aspecto, la presente invención proporciona un anticuerpo anti-hTIGIT para su uso en el tratamiento o prevención del cáncer en un sujeto, en el que el anticuerpo anti-hTIGIT se administra en combinación con un anticuerpo contra Tim-3, 4 IBB, GITR, PD-1 o PD-L1 u OX40L, en donde el anticuerpo anti-hTIGIT comprende una cadena pesada de SEQ ID NO: 99; y una cadena ligera de SEC ID NO: 92.

9. Métodos de Diagnóstico

También se proporcionan métodos para detectar la presencia de TIGIT en células de un sujeto. Dichos métodos pueden usarse, por ejemplo, para predecir y evaluar la capacidad de respuesta al tratamiento con una ABP proporcionado en la presente.

En algunas modalidades, se obtiene una muestra de sangre de un sujeto y se determina la fracción de células que expresan TIGIT. En algunos aspectos, se determina la cantidad relativa de TIGIT expresada por tales células. La fracción de células que expresan TIGIT y la cantidad relativa de TIGIT expresada por tales células se puede determinar por cualquier método adecuado. En algunas modalidades, la citometría de flujo se usa para realizar tales mediciones. En algunas modalidades, la clasificación celular asistida por fluorescencia (FACS) se usa para realizar tal medición. Veáse Li, J. Autoimmunity, 2003, 21 :83-92 para métodos de evaluación de la expresión de TIGIT en sangre periférica.

10. Kits

También se proporcionan kits que comprenden las ABPs proporcionadas en la presente. Los kits pueden usarse para el tratamiento, prevención, y/o diagnóstico de una enfermedad o trastorno, como se describe en el presente documento.

En algunas modalidades, el kit comprende un contenedor y una etiqueta o prospecto en o asociado con el contenedor. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y bolsas de solución IV. Los recipientes pueden estar formados por una

variedad de materiales, como vidrio o plástico. El recipiente contiene una composición que, por sí sola, o cuando se combina con otra composición, es efectiva para tratar, prevenir y/o diagnosticar una enfermedad o trastorno. El contenedor puede tener un puerto de acceso estéril. Por ejemplo, si el recipiente es una bolsa de solución intravenosa o un vial, puede tener un puerto que puede perforarse con una aguja. Al menos un agente activo en la composición es una ABP proporcionada en este documento. La etiqueta o el prospecto indica que la composición se usa para tratar la afección seleccionada.

En algunas modalidades, el kit comprende (a) un primer recipiente con una primera composición contenida en el mismo, en el que la primera composición comprende una ABP proporcionada en la presente; y (b) un segundo recipiente con una segunda composición contenida en el mismo, en el que la segunda composición comprende un agente terapéutico adicional. El kit en esta modalidad de la invención puede comprender además un prospecto que indica que las composiciones pueden usarse para tratar una afección particular.

Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un segundo (o tercer) recipiente que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, el excipiente es un tampón. El kit puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, incluidos filtros, agujas y jeringas.

EJEMPLOS

Los siguientes son ejemplos de métodos y composiciones de la invención. Se entiende que se pueden practicar varias otras modalidades, dada la descripción general proporcionada en este documento.

Ejemplo 1: Análisis mutacional para la determinación del epítopo

Escaneo de Alanina

Para identificar el epítopo para la unión de MAB10 a TIGIT humano, se realizaron 18 mutaciones de un solo punto de alanina. Las proteínas se expresaron en células HEK-293, secretadas como proteínas solubles, purificadas en resina Ni-NTA y caracterizadas por SDS-PAGE. La unión se evaluó mediante interferometría de biocapa (BLI) utilizando la

plataforma Octet. MAB 10 fue capturado en sensores Fc antihumanos, lavado y expuesto a TIGIT humano monomérico de tipo silvestre o a uno de una selección de mutantes puntuales. Los residuos considerados parte del epítopo de unión demostraron una unión reducida (por ejemplo, una KD más de 5 veces más pobre que aquella de la unión al TIGIT humano de tipo silvestre). La sustitución de alanina en los residuos Q56, N58, L65, 168, N70, L73, H76, 177 y P79 dio como resultado una unión reducida. La sustitución de alanina en los residuos M23, T24, T55, Q62, S78, S80, K82, Yl 13, y PI 14 no dio como resultado una unión reducida.

Para identificar el epítopo para la unión de MAB2, MAB15 y MAB21 a TIGIT humano, se evaluó la unión a 7 mutaciones de un solo punto de alanina usando BLI como se describe en el párrafo anterior.

Para MAB2, la sustitución de alanina en los residuos Q56 y 177 dio como resultado una unión reducida, y la sustitución de alanina en los residuos 168, L73, H76, S78 y P79 no dio como resultado una unión reducida.

Para MAB15, la sustitución de alanina en los residuos Q56, 168, L73, H76, y 177 dio como resultado una unión reducida, y la sustitución de alanina en los residuos S78 y P79 no dio como resultado una unión reducida.

Para MAB21, la sustitución de alanina en los residuos Q56, 168, L73, y 177 dio como resultado una unión reducida, la sustitución de alanina en los residuos H76, S78, y P79 no dio como resultado una unión reducida.

Espectrometría de masas

Para identificar el epítopo para TIGIT humano de unión a MAB 10, se enviaron muestras de MIG 10 y TIGIT HIS purificadas a CovalX (Saugus, MA, EE. UU.) para análisis de espectrometría de masas utilizando un enfoque de reticulación que permite la detección de interacciones no covalentes. MAB IO y TIGIT HIS humanos se incubaron con reticuladores deuterados y se sometieron a escisión multienzimática. Después del enriquecimiento de los péptidos reticulados, las muestras se analizan por espectrometría de

masas de alta resolución. La proteólisis con tripsina y elastasa no produjo péptidos reticulados, mientras que la proteólisis con quimotripsina, ASP-N y termolisina detectó al menos un péptido reticulado, para un total de 11 péptidos reticulados. Los resultados indican que el epítopo de unión incluye residuos que estaban reticulados. Estos incluyen residuos en dos regiones, una que incluye los residuos S78 y R84, y otra que incluye los residuos Tl 17, S 129 y SI 30.

Enfoque cristalográfico para la determinación del epítopo

El epítopo de unión de MAB10 también se identificó a través de estudios cristalográficos. El Fab MAB10 se acomplejó con TIGIT humano, se purificó por cromatografía de exclusión por tamaño, y se concentró hasta 10 mg/ml. Los cristales se cultivaron a partir de PEG4000 al 14%, MES 0,1 M a pH 6, hidrato de dinucleótido de adenina β-nicotinamida 10 mM, 0,5% de n-dodecil--D-maltosido. Los datos de rayos X se recogieron en los Laboratorios Nacionales Argonne (GM/CA CAT 23ID-D) y se procesaron usando CCP4 (Proyecto Computacional Colaborativo No. 4, Software para Cristalografía Macromolecular de Rayos X) y Phenix (Entorno Jerárquico basado en Python para Xtallografía Integrada) Los residuos TIGIT dentro de una distancia de contacto de 3.8A de la cadena pesada y ligera se consideraron parte del epítopo de unión e incluyen T55, Q56, L65, D72, L73, H76, 177, S78, P79 y HI 11.

Ejemplo 2: Terapias de combinación que comprenden ABP anti-TIGIT e inmunoterapéuticos.

Se usó un ensayo de linfoproliferación para evaluar las respuestas de células T en células T específicas de citomegalovirus (CMV+). Las PBMCs de donantes individuales que han sido seleccionadas para la reactividad del antígeno CMV se compraron en Astarte Biologies (Bothell, WA). Los lisados celulares de células infectadas con CMV también se compraron en Astarte Biologics. Las PBMC se sembraron en placas a $5xl0^5$ células/pozo y la estimulación específica al antígeno se realizó mediante la adición de lisado celular, que estimula las células T CMV+ en la muestra, a 1 mg/ml, 0.1 mg/ml o 0.01 mg/ml. Los controles utilizados fueron células no estimuladas, células estimuladas sin tratamiento de inmunoterapia, y células estimuladas con ambos anticuerpos de control para el grupo de

tratamiento combinado. Los grupos experimentales se trataron con MABIO (20 μg/ml) junto con el anticuerpo de control para el agente inmunoterapéutico adicional, un agente inmunoterapéutico adicional con anticuerpo de control IgG4 (como control para MAB IO) (ver Tabla 6), o una combinación de MAB10 y el agente terapéutico adicional. Cada tratamiento se realizó en células estimuladas con las tres concentraciones de lisado. La dosificación de los inmunoterapéuticos se determinó en base a una mezcla de dosis funcionales informadas, valores de DE50 y datos empíricos. Las células se cultivaron durante cuatro días, y los sobrenadantes se recogieron y se analizaron para la producción del efector citocina TNF como cuantificación de la activación.

Tabla 6.

Immuno-terapeútico	**Dosis**	**Fuente**	**CAT#**	**Clón**	**Función**
αTIM-3	25 μg/mL	eBioscience®	16-3109-85	F38-2E2	Antagonista
αTGFβ	10 μg/mL	R&D Systems®	MAB1835	1D11	Antagonista
OX40L	500 ng/mL	R&D Systems®	1054-OX-010	N/A	Agonista
α41BB	30 μg/mL	R&D Systems®	AF838	Polyclonal	Agonista
αLAG-3	20 μg/mL	Novus Biologicals®	NBP1-97657	17B4	Antagonista
PD-1	10 μg/mL	Potenza Therapeutics™	N/A	pembrolizumab	Antagonista
αCTLA-4	20 μg/mL	BioLegend®	349902	L3D10	Antagonista

Resultados

Los resultados se muestran en la Figura 1 de la siguiente manera: las células fueron estimuladas con 1 μg/ml, 0.1 μg/ml o 0.01 μg/ml de lisado de CMV y tratadas con MAB 10 y pembrolizumab cada uno individualmente o en combinación (Figuras 1A-1C, respectivamente); células estimuladas con 1μg/ml, 0.1 μg/ml o 0.01 μg/ml de lisado de CMV y tratadas con MABIO y anticuerpo anti-TIM-3 individualmente o en combinación (Figuras ID-IF); células estimuladas con 1 μg/ml, 0.1 μg/ml o 0.01 μg/ml de lisado de CMV y tratadas con MABIO y anticuerpo anti-4 IBB individualmente o en combinación (Figuras 1G-1I); y células estimuladas con 1 μg/ml, 0.1 μg/ml o 0.01 μg/ml de lisado de CMV y tratadas con MAB10 y rhOX40L cada una individualmente o en combinación (Figuras 1J-1L). Cada tratamiento de combinación que comprende pembrolizumab, anticuerpo anti-TIM-3, anticuerpo anti-41BB o ligando OX40 mostró un efecto aditivo sobre la activación inmune (medido por la producción de TNFa) en comparación con los tratamientos individuales solos.

En el caso del tratamiento con anti-LAG-3 y anti-TGF, los tratamientos individuales dominaron los resultados y no fue posible determinar si hubo efectos aditivos o sinérgicos en este ensayo. El tratamiento con anti-CTLA-4 solo no dio lugar a un aumento de la respuesta inmune, por lo que se debe utilizar un ensayo diferente para determinar cualquier efecto combinatorio potencial.

Se realizó una determinación adicional de la capacidad de las combinaciones de MAB10 para activar las células utilizando células tumorales disociadas (DTC, Conversant Bio) de pacientes con cáncer sin tratamiento previo. Los DTCs son una suspensión de células individuales que contiene todas las células de una muestra de tumor, incluidas las células inmunes, las células tumorales y las células de soporte.

Los DTC de un hombre de 50 años con melanoma en etapa IV se pusieron en cultivo y se estimularon con un péptido OVA de control (3 μg/ml, Miltenyi Biotec, Cat # 130-099-771) o una mezcla de péptidos de melanoma consistente de 1 μg/mL NY-ESO-1 + 1 μg/mL MelanA/MART- 1 + 1 μg/mL gp100 (Miltenyi Biotec, Cat #s 130-095-381, 130-094-477 y 130-094- 450, respectivamente). Se agregaron un anticuerpo anti-GITR MAB22

(véase, *ej.*, la Solicitud de Patente Internacional en tramitación No. PCT / US2017 / 062443), pembrolizumab y MAB10 a las muestras estimuladas con péptidos, ya sea solos o en combinaciones de pares. Como control, se usaron cantidades iguales de anticuerpos de control de isotipos. Para la estimulación con un solo anticuerpo, la cantidad total de anticuerpo se mantuvo constante al complementar con el anticuerpo de control de isotipos. MAB 10 y pembrolizumab se usaron a una concentración final de 10 μg/ml, y MAB22 se usó a una concentración final de 1 μg/ml. Para evaluar la activación, las células estuvieron en cultivo durante 7 días, se recolectaron los sobrenadantes y el nivel de IFNy producido se cuantificó utilizando AlphaLISA® (PerkinElmer). La significación estadística se calculó utilizando ANOVA unidireccional con comparaciones múltiples.

Resultados

Como se puede ver en la Figura 2A, cada tratamiento de terapia de combinación dio como resultado una mayor estimulación de la producción de IFNγ que el tratamiento con solo agentes únicos, lo que sugiere un efecto aditivo.

Luego, los DTC de una mujer de 80 años con cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa Ila) se colocaron en cultivo y se dejaron sin estimular o se estimularon con anticuerpos solubles anti-CD3 + anti-CD28 (Becton Dickenson Cat # s 555336 y 555726, respectivamente) durante dos días. Como control, se usó una cantidad igual de un anticuerpo de control de isotipo (IgG4). Para la estimulación con un solo anticuerpo, la cantidad total de anticuerpo se mantuvo constante al complementar las muestras con el anticuerpo de control de isotipos. Se usaron MAB10 y pembrolizumab a una concentración final de 10 mg/ml. Para evaluar la activación, se añadió Brefeldin A (EBioscience, Cat # 00-4506-51) a las células durante las últimas 5 horas de cultivo y se realizó un análisis FACS y cuantificación de células T CD4+ y CD8+ productoras de IFNγ-usando tinción de citocinas intracelulares. La significación estadística se calculó utilizando ANOVA unidireccional con comparaciones múltiples.

Resultados

Como se puede ver en la Figura 2B, el tratamiento de las células con la combinación de MAB 10 y pembrolizumab dio como resultado un efecto aditivo sobre el tratamiento con un solo agente único, como se mide por la producción de IKNγ en las células T CD4 + y CD8 +..

Ejemplo 3: Terapias de Combinación que Comprenden ABP anti-TIGIT e Agentes Inmunoterapéuticos in vivo

Para determinar si una combinación de un anticuerpo anti-TIGIT y un anticuerpo anti-neuropilina-1 proporciona una actividad antitumoral mejorada sobre los agentes individuales solos in vivo, la combinación se probó en el modelo de ratón con cáncer de mama EMT6 (Charles River Labs).

Los anticuerpos anti-NRP-1 se describen, *ej.*, en la Solicitud de Patente internacional en tramitación PCT/US2017/067782, presentada el 21 de diciembre de 2017, que también revela un panel de versiones murinas de los anticuerpos anti-NRP-1, que se probaron como anticuerpos IgG2a de ratón quiméricos que contienen la mutación N297A que suprime la función efectora de ADCC y CDC.

Para probar la combinación de anticuerpos anti-NRP y anti-TIGIT en ratones, la versión murina del anticuerpo anti-NRP-1 humano MAB23 (versión murina "mMAB23", SEQ ID NOS: 143-144, Apéndice A) se usó en combinación con el anticuerpo contra TIGIT murino, 1B4 (IgG1 de ratón, Cell Essentials). Un anticuerpo de control utilizado fue IgG2b MPC-11 de ratón (BioXCell, Cat # BE0086).

Modelo Tumoral EMT6

Se inocularon ratones Balb/c hembras con células $1x10^5$ EMT6. Los ratones se aleatorizaron según el volumen del tumor en 12 grupos una vez que los tumores alcanzaron un tamaño promedio de 80-120 mm^3. El tratamiento comenzó el mismo día que la aleatorización (tratamiento terapéutico). Los anticuerpos se administraron mediante

inyecciones intraperitoneales (i.p.). Los tumores y el peso corporal se midieron tres veces por semana. El criterio de valoración del estudio se definió como el Día 40 o volumen tumoral medio de 2.000 mm^3 dependiendo del grupo de tratamiento.

Resultados

En el estudio del tumor EMT6 de ratón, el tratamiento de combinación de mMAB23 y 1B4 inhibió el crecimiento tumoral en mayor grado que sus controles de agente único (¡Error! Fuente de referencia no encontrada. A-3B). El tratamiento de combinación que comprende 250 μg de mMAB23 murino + 250 μg de 1B4 produjo 57.4% de TGI (inhibición del crecimiento tumoral), y el tratamiento de combinación que comprende 500 μg de mMAB23 + 500 μg de 1B4 produjo 69.4% de TGI en comparación con el tratamiento con anticuerpos de control. El tratamiento combinado de mMAB23 + 1B4 en ambas concentraciones fue estadísticamente significativo después de 14 días de tratamiento ($p < 0.05$). El tratamiento con anti-PD-1 produjo un 60,2% de TGI en el día 14. La evaluación de las curvas de control, rata anti-ratón aPD-1 (clon RMP1-14), agente único (250 μg) y combinación (250 μg cada una) a lo largo del tiempo utilizando un análisis de modelos mixtos (similar a RM ANOVA) mostró que ambos tratamientos de combinación aPD-1 y mMAB239 + 1B4 fueron significativamente diferentes del grupo de control y de ambos agentes únicos ($p < 0.03$).

Un análisis de diagrama de araña de las curvas de crecimiento de tumores individuales de todos los ratones tratados mostró un marcado retraso del crecimiento tumoral en ratones tratados con la combinación de mMAB23 y 1B4 (¡Error! Fuente de referencia no encontrada.) Se muestran los volúmenes de tumores EMT6 individuales para cada uno de los 8 ratones por grupo para todos los grupos de tratamiento (indicados en la parte superior de cada gráfico). Las células tumorales de ratón EMT6 se inyectaron en ratones BALB/c hembra y se aleatorizaron en un tamaño promedio de 80-120 mm^3. El tratamiento comenzó con la aleatorización y los anticuerpos indicados se administraron por vía intraperitoneal a 1000 μg/animal (IgG2b y 1B4 de control), 500 μg/animal (mMAB23 y 1B4), 250 μg/animal (mMAB23 y 1B4), o 200 μg/animal (aPD -1). Las flechas negras

indican los días de tratamiento. El criterio de valoración del estudio se definió como el Día 40 o volumen tumoral medio de 2.000 mm^3 dependiendo del grupo de tratamiento.

Estos datos demuestran que la combinación de mMAB23 y 1B4 proporciona una inhibición del crecimiento antitumoral mejorada sobre los agentes individuales. Los ratones tratados con esta combinación mostraron una marcada inhibición del crecimiento tumoral (57.4% TGI y 69.4% TGI para 250 μg y 500 μg de cada anticuerpo, respectivamente) que fue similar al tratamiento anti-PD-1 (60.2% TGI).

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Las divulgaciones completas de todas las publicaciones de patentes y no patentes citadas en este documento se incorporan por referencia en su totalidad para todos los fines.

OTRAS MODALIDADES

La descripción expuesta anteriormente puede abarcar múltiples invenciones distintas con utilidad independiente. Aunque cada una de estas invenciones se ha descrito en su(s) forma(s) preferida(s), las modalidades específicas de la misma tal como se divulgan e ilustran en el presente documento no deben considerarse en un sentido limitante, porque son posibles numerosas variaciones. El objeto de las invenciones incluye todas las combinaciones y subcombinaciones novedosas y no obvias de los diversos elementos, características, funciones y/o propiedades descritas en este documento. Las siguientes reivindicaciones señalan particularmente ciertas combinaciones y subcombinaciones consideradas como novedosas y no obvias. Las invenciones incorporadas en otras combinaciones y subcombinaciones de características, funciones, elementos y/o propiedades se pueden reivindicar en esta solicitud, en solicitudes que reivindican prioridad de esta aplicación, o en aplicaciones relacionadas. Dichas reivindicaciones, ya sean dirigidas a una invención diferente o a la misma invención, y si su alcance es más amplio, más estrecho, igual o diferente en comparación con las reivindicaciones originales, también se consideran incluidas dentro del objeto de las invenciones de la presente divulgación.

APÉNDICE A: TABLA DE REFERENCIA DE SECUENCIAS

SEQ ID NO	Molécula	Región	Secuencia
1	hTIGIT		MRWCLLLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNISAEKGGSII LQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHISPSFKD RVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLE VLESSVAEHGARFQIPLLGAMAATLVVICTAVIVVVALTRK KKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAP AGLCGEQRGEDCAELHDYFNVLSYRSLGNCSFFTETG
2	cTIGIT		MRWCLFLIWAQGLRQAPLASGMMTGTIETTGNISAKKGGS VILQCHLSSTMAQVTQVNWEQHDHSLLAIRNAELGWHIYPA FKDRVAPGPGLGLTLQSLTMNDTGEYFCTYHTYPDGTYRGR IFLEVLESSVAEHSARFQIPLLGAMAMMLVVICIAVIVVVVL ARKKKSLRIHSVESGLQRKSTGQEEQIPSAPSPPGSCVQAEA APAGLCGEQQGDDCAELHDYFNVLSYRSLGSCSFFTETG
3	mTIGIT		MHGWLLLVWVQGLIQAAFLATGATAGTIDTKRNISAEEGGS VILQCHFSSDTAEVTQVDWKQQDQLLAIYSVDLGWHVASV FSDRVVPGPSLGLTFQSLTMNDTGEYFCTYHTYPGGIYKGRI FLKVQESSVAQFQTAPLGGTMAAVLGLICLMVTGVTVLAR KKSIRMHSIESGLGRTEAEPQEWNLRSLSSPGSPVQTQTAPA GPCGEQAEDDYADPQEYFNVLSYRSLESFIAVSKTG
4	MAB1-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS
5	MAB2-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS
6	MAB3-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS

			SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS
7	MAB4-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTVSS
8	MAB5-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSS
9	MAB6-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS
10	MAB7-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYYWGWIRQ PPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS
11	MAB8-IgG4	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS
12	MAB9-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSS
13	MAB10-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS
14	MAB11-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS
15	MAB12-IgG4	VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSS

16	MAB13-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS
17	MAB14-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS
18	MAB15-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS
19	MAB16-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS
20	MAB17-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSS
21	MAB18-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSS
22	MAB19-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSS
23	MAB20-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWVGIINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVT

			VSS
24	MAB21-IgG4	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQ APGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVT VSS
25	MAB1-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
25	MAB2-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
25	MAB3-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
25	MAB4-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
25	MAB5-IgG4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGGTKVEIK
26	MAB6-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB7-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB8-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK

26	MAB9-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB10-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB11-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK
26	MAB12-IgG4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB13-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB14-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB15-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB16-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB17-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK
27	MAB18-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV

			YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIK
28	MAB19-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK
28	MAB20-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK
28	MAB21-IgG4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIK
29	MAB1-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
29	MAB2-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
29	MAB3-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
30	MAB4-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGGAWAFDP
29	MAB5-IgG4	H3-IMGT	ARDANYYGSAWAFDP
31	MAB6-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
31	MAB7-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
31	MAB8-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLTLNKRSFDI
31	MAB9-IgG4	H3-	ARDGVLTLNKRSFDI

		IMGT	
32	MAB10-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
32	MAB11-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
32	MAB12-IgG4	H3-IMGT	ARDGVLALNKRSFDI
33	MAB13-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
33	MAB14-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
33	MAB15-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
34	MAB16-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGALDI
34	MAB17-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGALDI
33	MAB18-IgG4	H3-IMGT	ARGGRTTWIGAFDI
35	MAB19-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
35	MAB20-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
35	MAB21-IgG4	H3-IMGT	ARLHVSGSYYPAYLDY
36	MAB1-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGATFYNPSLKS

37	MAB2-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKS
37	MAB3-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKS
37	MAB4-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKS
38	MAB5-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTFYNPSLKG
39	MAB6-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGGTYYNPSLKS
40	MAB7-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
41	MAB8-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGQTYYNPSLKS
40	MAB9-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
40	MAB10-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
40	MAB11-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
40	MAB12-IgG4	H2-Kabat	SIYYSGSTYYNPSLKS
42	MAB13-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYAQKFQG
42	MAB14-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYAQKFQG
43	MAB15-IgG4	H2-	IINPSIGLTSYARKFQG

		Kabat	
43	MAB16-IgG4	H2-Kabat	IINPSIGLTSYARKFQG
44	MAB17-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYARKFQG
44	MAB18-IgG4	H2-Kabat	IINPSLGLTSYARKFQG
45	MAB19-IgG4	H2-Kabat	VINPSMGATSYAQKFQG
46	MAB20-IgG4	H2-Kabat	IINPSMGATSYAQKFQG
47	MAB21-IgG4	H2-Kabat	IINPSMGATSYTQKFRG
48	MAB1-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSITSSSYYWG
49	MAB2-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSSKYYWG
50	MAB3-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
50	MAB4-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG
50	MAB5-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSISSTSHYWG

51	MAB6-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGSYYWG
52	MAB7-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGVYYWG
53	MAB8-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIASGSYYWG
54	MAB9-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
54	MAB10-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
54	MAB11-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
54	MAB12-IgG4	H1-Chothia + Kabat	GSIESGLYYWG
55	IgG4	Constante, S228P estabilización de bisagra	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

56	IgG4	Constante S228P, N297A, C terminal Lys suprimida	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
57	IgG1	Constante (G1m(3) alotipo)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	MAB13-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFGNYYMH
59	MAB14-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFPAYYMH
60	MAB15-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFREYYMH
60	MAB16-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFREYYMH
61	MAB17-IgG4	H1-Chothia	YTFPAYYIH

		+ Kabat	
59	MAB18-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFPAYYMH
62	MAB19-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
62	MAB20-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
62	MAB21-IgG4	H1-Chothia + Kabat	YTFTSHYMG
63	MAB1-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHFNLPT
63	MAB2-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHFNLPT
63	MAB3-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHFNLPT
63	MAB4-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHFNLPT

63	MAB5-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHFNLPT
64	MAB6-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHTVRPPLT
64	MAB7-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHTVRPPLT
64	MAB8-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHTVRPPLT
64	MAB9-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHTVRPPLT
64	MAB10-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHTVRPPLT
64	MAB11-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQHTVRPPLT
64	MAB12-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I	QQHTVRPPLT

		MGT	
65	MAB13-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQYVVWPPLT
65	MAB14-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQYVVWPPLT
65	MAB15-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQYVVWPPLT
65	MAB16-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQYVVWPPLT
65	MAB17-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQYVVWPPLT
65	MAB18-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQYVVWPPLT
66	MAB19-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQYIVFPWT
66	MAB20-IgG4	L3 -	QQYIVFPWT

		Chothia/ Kabat/I MGT	
66	MAB21-IgG4	L3 - Chothia/ Kabat/I MGT	QQYIVFPWT
67	MAB1-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	DASNRAT
67	MAB2-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	DASNRAT
67	MAB3-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	DASNRAT
67	MAB4-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	DASNRAT
67	MAB5-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	DASNRAT
68	MAB6-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASSRAT
68	MAB7-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASSRAT
68	MAB8-IgG4	L2 - Chothia/	GASSRAT

		Kabat	
68	MAB9-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASSRAT
68	MAB10-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASSRAT
68	MAB11-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASSRAT
68	MAB12-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASSRAT
69	MAB13-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASTRAT
69	MAB14-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASTRAT
69	MAB15-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASTRAT
69	MAB16-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASTRAT
69	MAB17-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASTRAT
69	MAB18-IgG4	L2 -	GASTRAT

		Chothia/ Kabat	
69	MAB19-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASTRAT
69	MAB20-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASTRAT
69	MAB21-IgG4	L2 - Chothia/ Kabat	GASTRAT
70	MAB1-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB2-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB3-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB4-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSYLA
70	MAB5-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSYLA
71	MAB6-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSSYLA

71	MAB7-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB8-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB9-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB10-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB11-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSSYLA
71	MAB12-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSSYLA
72	MAB13-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB14-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB15-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB16-IgG4	L1 - Chothia/	RASQSVSSNLA

		Kabat	
72	MAB17-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB18-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB19-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB20-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSNLA
72	MAB21-IgG4	L1 - Chothia/ Kabat	RASQSVSSNLA
73	SEC1	Cadena Pesada Humana IgG4 S228P	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSP GKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQ MNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
74	SEC1	Región Variable de Cadena	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSP GKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQ MNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVSS

		Pesada	
75	SEC1	Cadena SEC1 Humana Kappa	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAW YQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSV QAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
76	SEC1	Región Variable de Cadena Ligera	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAW YQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSV QAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIK
77	SEC1	Cadena Pesada de Ratón IgG2a N297A	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSP GKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQ MNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVSSAKT TAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHP ASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIK DVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQT QTHREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLP APIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLR VEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
74	SEC1	Región Variable de Cadena Pesada	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSP GKGLEWVAFIRSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQ MNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTFDSWGQGTLVTVSS

78	SEC1	Cadena Kappa de Ratón	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAW YQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSV QAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIKRADAAPTVSIFPP SSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLN SWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTST SPIVKSFNRNEC
76	SEC1	Región Variable de Cadena Ligera	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAW YQQKPGQSPKLLIYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSV QAEDMGQYFCQQGINNPLTFGDGTKLEIK
79	MAB1	IgG4 S228P de Longitud Completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
80	MAB1	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITSSSYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGATFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT

			CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	MAB1	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
82	MAB2	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
83	MAB2	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSKYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS

			NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	MAB2	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
84	MAB3	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
85	MAB3	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	MAB3	Kappa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ

		de longitud completa	APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
86	MAB4	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
87	MAB4	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGGAWAFDPWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	MAB4	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

			GEC
88	MAB5	IgG4 S228P de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
89	MAB5	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSTSHYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTFYNPSLKGRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDANYYGSAWAFDPWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	MAB5	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVY YCQQHFNLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
90	MAB6	IgG4 S228P de	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS

		longitud completa	TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
91	MAB6	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIESGSYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGGTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	MAB6	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
93	MAB7	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYYWGWIRQ PPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA

			KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
94	MAB7	IgG1 de longitud complet a	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGVYYWGWIRQ PPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	MAB7	Kappa de longitud complet a	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
95	MAB8	IgG4 S228P de longitud complet a	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

96	MAB8	IgG1 de longitud completa	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIASGSYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGQTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	MAB8	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
97	MAB9	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
98	MAB9	IgG1 de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLTLNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

			ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	MAB9	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
99	MAB10	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
100	MAB10	IgG1 de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRATISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN

			KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	MAB10	Kappa de longitud complet a	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
101	MAB11	IgG4 S228P de longitud complet a	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
102	MAB11	IgG1 de longitud complet a	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	MAB11	Kappa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG

		de longitud completa	QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
103	MAB12	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
104	MAB12	IgG1 de longitud completa	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTASGGSIESGLYYWGWIRQP PGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS SVTAADTAVYYCARDGVLALNKRSFDIWGQGTMVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
92	MAB12	Kappa de longitud completa	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQHTVRPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK

			SFNRGEC
105	MAB13	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
106	MAB13	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGNYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	MAB13	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
108	MAB14	IgG4 S228P de	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVS

		longitud completa	SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
109	MAB14	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSLGLTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	MAB14	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
110	MAB15	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH

			NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
111	MAB15	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	MAB15	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
112	MAB16	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

113	MAB16	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFREYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSIGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	MAB16	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
114	MAB17	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
115	MAB17	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGALDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS

			GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	MAB17	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
116	MAB18	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
117	MAB18	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPAYYMHWVRQ APGQGLEWMGIINPSLGLTSYARKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARGGRTTWIGAFDIWGQGTMVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS

			NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	MAB18	Kappa de longitud complet a	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYVVWPPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
118	MAB19	IgG4 S228P de longitud complet a	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQ APGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
119	MAB19	IgG1 de longitud complet a	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQ APGQGLEWMGVINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTV YMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTM VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

120	MAB19	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
121	MAB20	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQ APGQGLEWVGIINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
122	MAB20	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQ APGQGLEWVGIINPSMGATSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVY MELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
120	MAB20	Kappa de longitud	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPG QAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAV YYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS

		completa	GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
123	MAB21	IgG4 S228P de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
124	MAB21	IgG1 de longitud completa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHYMGWVRQAPGQGLEWMGIINPSMGATSYTQKFRGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLHVSGSYYPAYLDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	MAB21	Kappa de longitud completa	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRHLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYIVFPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

125	IgG1	Constante (G1m(17,1) alotipo, N297A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	Kappa	Constante	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
127	Enlazador		GGGGS
128 . . . 137 - *Consulte otras partes de esta divulgación y la versión electrónica de la Lista de secuencias presentada aquí.*.			
138	mTIGIT2		MHGWLLLVWVQGLIQAAFLATAIGATAGTIDTKRNISAEEGGSVILQCHFSSDTAEVTQVDWKQQDQLLAIYSVDLGWHVASVFSDRVVPGPSLGLTFQSLTMNDTGEYFCTYHTYPGGIYKGRIFLKVQESSDDRNGLAQFQTAPLGGTMAAVLGLICLMVTGVTVLARKDKSIRMHSIESGLGRTEAEPQEWNLRSLSSPGSPVQTQTAPAGPCGEQAEDDYADPQEYFNVLSYRSLESFIAVSKTG
139	MAB22	Cadena Pesada	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGKGLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGLGWGWIRQPPGKGLEWIGGIYESGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAHERVRGYGDYGGHHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP

			AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
140	MAB22	Cadena Ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQEYATPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
141	MAB23	Cadena Pesada, IgG4 S228P	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSVAMVWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGATYYADSVEGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDPGYDSSRYYYSNYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTK TYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG K
142	MAB23	Cadena Ligera, constante kappa humana	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQTYSLYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
143	mMAB23	Cadena	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSVAMVWVRQAP

	(MAB23 con regiones constantes IgG2a N297A de ratón y kappa de ratón)	Pesada,	GKGLEWVSAISGSGGATYYADSVEGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDPGYDSSRYYYSNYGMDVWGQGT TVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEP VTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQ SITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGP SVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNN VEVHTAQTQTHREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKC KVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQV TLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGS YFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSR TPGK
144	mMAB23 (MAB23 con regiones constantes IgG2a N297A de ratón y kappa de ratón)	Cadena Ligera,	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQTYSLYTFGGGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGG ASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSK DSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR NEC

REIVINDICACIONES:

1. Una proteína de unión a antígeno aislada (ABP) que se une específicamente a un epítopo de TIGIT humano (hTIGIT; SEQ ID NO: 1) y es capaz de al menos una de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB7, MAB9, MAB 10, MAB 11 y MAB 12 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD 155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT H76, 177, S78, y P79.

2. La ABP de la reivindicación 1, en donde la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) inhibir la unión de hTIGIT a CD1 12; b) aumentar la función de la célula efectora T; c) aumentar la función de una célula asesina natural (NK); d) disminuir el número de células T reguladoras en los tejidos o en circulación; e) suprimir una célula T reguladora o una actividad de células T reguladoras; f) inhibir la asociación de TIGIT y CD226; y g) no se une específicamente a Nectina-4 (también conocido como receptor tipo 4 de poliovirus, PVRL4).

3. La ABP de la reivindicación 1, en donde la ABP se une específicamente a uno o más residuos de hTIGIT adicionales del grupo que consiste en T55, Q56, N58, L65, 168, N70, D72, L73, HI 11, Tl 17, S129 y S130.

4. La ABP de la reivindicación 1, en donde la ABP se une específicamente a T55, Q56, L65, D72, L73, H76, 177, S78, P79, y HI 11.

5. La ABP de la reivindicación 1, en donde la ABP no se une específicamente a los residuos de hTIGIT Q61, Q62, D63, Q64, Y113, o P114.

6. La ABP de la reivindicación 1, en donde la ABP es MAB7, MAB9, MAB 10, MAB 11, o MAB 12.

7. Una proteína de unión a antígeno aislada (ABP) que se une específicamente a un epítopo de TIGIT humano (hTIGIT; SEQ ID NO: 1) y es capaz de al menos uno de los siguientes:

a) bloquear la unión de MAB1, MAB2, MAB3, MAB4 y MAB5 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD 155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT Q56 y 177.

8. La ABP de la reivindicación 7, en donde la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) inhibir la unión de hTIGIT a CD1 12; b) aumentar la función de la célula efectora T; c) aumentar la función de una célula asesina natural (NK); d) disminuir el número de células T reguladoras en los tejidos o en circulación; e) suprimir una célula T reguladora o una actividad de células T reguladoras; f) inhibir la asociación de TIGIT y CD226; y g) no se une específicamente a Nectina-4 (también conocido como receptor tipo 4 de poliovirus, PVRL4).

9. La ABP de la reivindicación 7 o reivindicación 8, en donde ABP no se une específicamente a los residuos hTIGIT 168, L73, H76, S78 y P79.

10. Una proteína de unión a antígeno aislada (ABP) que se une específicamente a un epítopo de TIGIT humano (hTIGIT; SEQ ID NO: 1) y es capaz de al menos uno de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB13, MAB 14, MAB 15, MAB 16, MAB 17 y MAB 18 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT Q56, 168, L73, H76 y 177.

11. La ABP de la reivindicación 10, en donde la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) inhibir la unión de hTIGIT a CD1 12; b) aumentar la función de la célula efectora T; c) aumentar la función de una célula asesina natural (NK); d) disminuir el número de células T reguladoras en los tejidos o en circulación; e) suprimir una célula T reguladora o una actividad de células T reguladoras; f) inhibir la asociación de TIGIT y CD226; y g) no se une específicamente a Nectina-4 (también conocido como receptor tipo 4 de poliovirus, PVRL4).

12. La ABP de la reivindicación 10 o reivindicación 11, en donde la ABP no se une específicamente a los residuos hTIGIT S78.

13. Una proteína de unión a antígeno aislada (ABP) que se une específicamente a un epítopo de TIGIT humano (hTIGIT; SEQ ID NO: 1) y es capaz de al menos uno de los siguientes: a) bloquear la unión de MAB19, MAB20 y MAB21 a TIGIT humano; b) bloquear la unión de TIGIT humano a CD 155; y c) unirse específicamente a los residuos de hTIGIT Q56, 168, L73 y 177.

14. La ABP de la reivindicación 13, en donde la ABP es capaz de al menos uno de los siguientes: a) inhibir la unión de hTIGIT a CD1 12; b) aumentar la función de la célula efectora T; c) aumentar la función de una célula asesina natural (NK); d) disminuir el número de células T reguladoras en los tejidos o en circulación; e) suprimir una célula T reguladora o una actividad de células T reguladoras; f) inhibir la asociación de TIGIT y CD226; y g) no se une específicamente a Nectina-4 (también conocido como receptor tipo 4 de poliovirus, PVRL4).

15. La ABP de la reivindicación 13 o reivindicación 14, en donde ABP no se une específicamente a los residuos hTIGIT H76, S78, y P79.

16. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de: (i) una ABP del grupo que consiste en MAB l, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5, MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10, MBl l, MAB12, MAB13, MAB 14, MAB 15, MAB l 6, MAB 17, MAB l 8, MABl 9, MAB20, y MAB21; y uno o más de (ii) un agente inmunoterapéutico adicional que bloquea la señalización de un receptor inhibidor de una célula inmune o un ligando del mismo; y (iii) un agente inmunoterapéutico adicional que modula la señalización del receptor coestimulador; o un ácido nucleico que codifica dicho agente.

17. El método de la reivindicación 16, en donde el receptor inhibidor o ligando del mismo se selecciona de CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, Tim-3, neuritina, BTLA, CECAM-1, CECAM-5, VISTA, LAIR1, CD160, 2B4, KIR y sus combinaciones.

18. El método de la reivindicación 16, en donde el receptor coestimulador es CD3, GITR, OX40, ICOS, LAG-2, CD27, CD28, CD40 o 4-1BB.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-18, en donde la enfermedad o afección es un cáncer, y el cáncer se selecciona de un tumor sólido y un tumor hematológico.

20. El método de la reivindicación 19, en donde el cáncer es un tumor sólido.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-20, en donde el agente inmunoterapéutico adicional es un anticuerpo contra Tim-3, 4 IBB, GITR, PD-1 o PD-L1, o es OX40.

22. El método de la reivindicación 16, en donde el agente inmunoterapéutico adicional es MAB22.

23. El método de la reivindicación 16, en donde el agente inmunoterapéutico adicional es MAB23.

24. El método de la reivindicación 22 o 23, en donde la ABP es MAB 10.

25. El método de la reivindicación 22 o 23, en donde la ABP es MAB2.

26. El método de la reivindicación 22 o 23, en donde la ABP es MAB 15.

27. El método de la reivindicación 22 o 23, en donde la ABP es MAB21.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-27, en donde la terapia de combinación tiene un efecto aditivo sobre la activación inmune.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 a 27, en donde la terapia de combinación tiene un efecto sinérgico sobre la activación inmune.

30. El método de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, en donde la determinación de un efecto aditivo o sinérgico sobre la activación inmune se determina utilizando un ensayo de recuperación de CMV.

31. El método de la reivindicación 28 o la reivindicación 29, en donde la determinación de un efecto aditivo o sinérgico sobre la activación inmune se determina usando un ensayo de células tumorales disociadas.

32. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-31, en donde el agente terapéutico adicional se formula en la misma composición farmacéutica que la ABP.

33. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-31, en donde el agente terapéutico adicional se formula en una composición farmacéutica diferente de la ABP.

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-31, en donde el agente terapéutico adicional se administra antes de administrar la ABP.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-31, en donde el agente terapéutico adicional se administra después de administrar la ABP.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16-31, en donde el agente terapéutico adicional se administra simultáneamente con la ABP.

RESUMEN

En el presente documento se proporcionan proteínas de unión a antígeno (ABP) que se unen selectivamente a TIGIT y sus isoformas y homólogos, y composiciones que comprenden a las ABP. También se proporcionan métodos para usar las ABP, tales como métodos terapéuticos y de diagnóstico.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
32248-40232/WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2018/025460	30 March 2018 (30-03-2018)	30 March 2017 (30-03-2017)
Applicant		
POTENZA THERAPEUTICS, INC.		

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 4 sheets.

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

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, 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. 1A
      [X] 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/US2018/025460

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/22 C07K16/28 A61K39/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/176963 A1 (MAURER MARK F [US] ET AL) 23 June 2016 (2016-06-23)	1-15
Y	Antibodies 22G2, 11G11 and 15A6; paragraphs [0003] - [0011], [0021], [0039], [0045], [0046], [0122] - [0131]; examples 1,4,5,7,8,9	16-36
X,P	WO 2017/059095 A1 (POTENZA THERAPEUTICS INC [US]) 6 April 2017 (2017-04-06) cited in the application paragraphs [0002] - [0010], [0036], [0052], [0056], [0261] - [0263], [0266] - [0268], [0520] - [0523]; examples 1,8-10	1-21, 24-36

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier 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	Date of mailing of the international search report
29 June 2018	21/08/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Page, Michael

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2016/191643 A2 (ONCOMED PHARM INC [US]) 1 December 2016 (2016-12-01) paragraphs [0008], [0022] - [0024], [0027] - [0029], [0042] - [0044], [0238]; claims 34,35; figures 6,10,11,17; examples 1,4,5,9-14,16	1-4,7,8, 10,11, 13,14 16-36
X	WO 2015/009856 A2 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 22 January 2015 (2015-01-22) paragraphs [0025], [0032], [0035], [0061]; claim 28	1,2,7,8, 13,14, 16-36
X	WO 2017/037707 A1 (YISSUM RES DEV CO [IL]; UNIV OF RIJEKA FACULTY OF MEDICINE [HR]) 9 March 2017 (2017-03-09) page 2, paragraph 2-4 page 3, paragraph 8 - page 4, paragraph 4 page 10, paragraphs 1,2 page 20, paragraph 3 page 22, paragraph 2	1,2,7,8, 13,14, 16-31
A	KARSTEN MAHNKE ET AL: "TIGIT-CD155 Interactions in Melanoma: A Novel Co-Inhibitory Pathway with Potential for Clinical Intervention", JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, vol. 136, no. 1, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 9-11, XP055488489, NL ISSN: 0022-202X, DOI: 10.1016/j.jid.2015.10.048 the whole document	1-36
Y	JOE-MARC CHAUVIN ET AL: "TIGIT and PD-1 impair tumor antigen-specific CD8+ T cells in melanoma patients", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 125, no. 5, 13 April 2015 (2015-04-13), pages 2046-2058, XP055254406, US ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI80445 abstract page 2047, left-hand column, paragraph 1 page 2048, left-hand column, paragraph 2 pages 2053-205, paragraph Discussion	16-36

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/025460

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016176963 A1	23-06-2016	AR 103268 A1	26-04-2017
		AU 2015369683 A1	10-08-2017
		BR 112017013385 A2	06-02-2018
		CA 2971732 A1	30-06-2016
		CN 107207594 A	26-09-2017
		CO 2017006989 A2	05-01-2018
		EA 201791171 A1	30-11-2017
		EP 3237448 A1	01-11-2017
		JP 6180663 B2	16-08-2017
		JP 2017520512 A	27-07-2017
		JP 2018035138 A	08-03-2018
		KR 20170099966 A	01-09-2017
		PE 12442017 A1	24-08-2017
		PH 12017501166 A1	11-12-2017
		SG 11201705063V A	28-07-2017
		TW 201629102 A	16-08-2016
		US 2016176963 A1	23-06-2016
		UY 36471 A	30-06-2016
		WO 2016106302 A1	30-06-2016
WO 2017059095 A1	06-04-2017	AU 2016331052 A1	26-04-2018
		CA 3000404 A1	06-04-2017
		TW 201718636 A	01-06-2017
		US 2017165366 A1	15-06-2017
		US 2017340735 A1	30-11-2017
		WO 2017059095 A1	06-04-2017
WO 2016191643 A2	01-12-2016	AU 2016267577 A1	21-12-2017
		CA 2987607 A1	01-12-2016
		CO 2017012342 A2	28-02-2018
		EP 3303379 A2	11-04-2018
		KR 20180014050 A	07-02-2018
		TW 201718646 A	01-06-2017
		US 2016376365 A1	29-12-2016
		WO 2016191643 A2	01-12-2016
WO 2015009856 A2	22-01-2015	AU 2014290069 A1	11-02-2016
		BR 112016000853 A2	12-12-2017
		CA 2916681 A1	22-01-2015
		CN 105492025 A	13-04-2016
		EP 3021869 A2	25-05-2016
		HK 1217283 A1	06-01-2017
		JP 2016525117 A	22-08-2016
		KR 20160030936 A	21-03-2016
		RU 2016104880 A	21-08-2017
		SG 11201600310Q A	26-02-2016
		TW 201545757 A	16-12-2015
		US 2015216970 A1	06-08-2015
		US 2017037127 A1	09-02-2017
		US 2017044256 A1	16-02-2017
		WO 2015009856 A2	22-01-2015
WO 2017037707 A1	09-03-2017	CA 2997130 A1	09-03-2017
		CN 108137691 A	08-06-2018
		EP 3344658 A1	11-07-2018
		WO 2017037707 A1	09-03-2017

αPD-1
(Pembrolizumab)

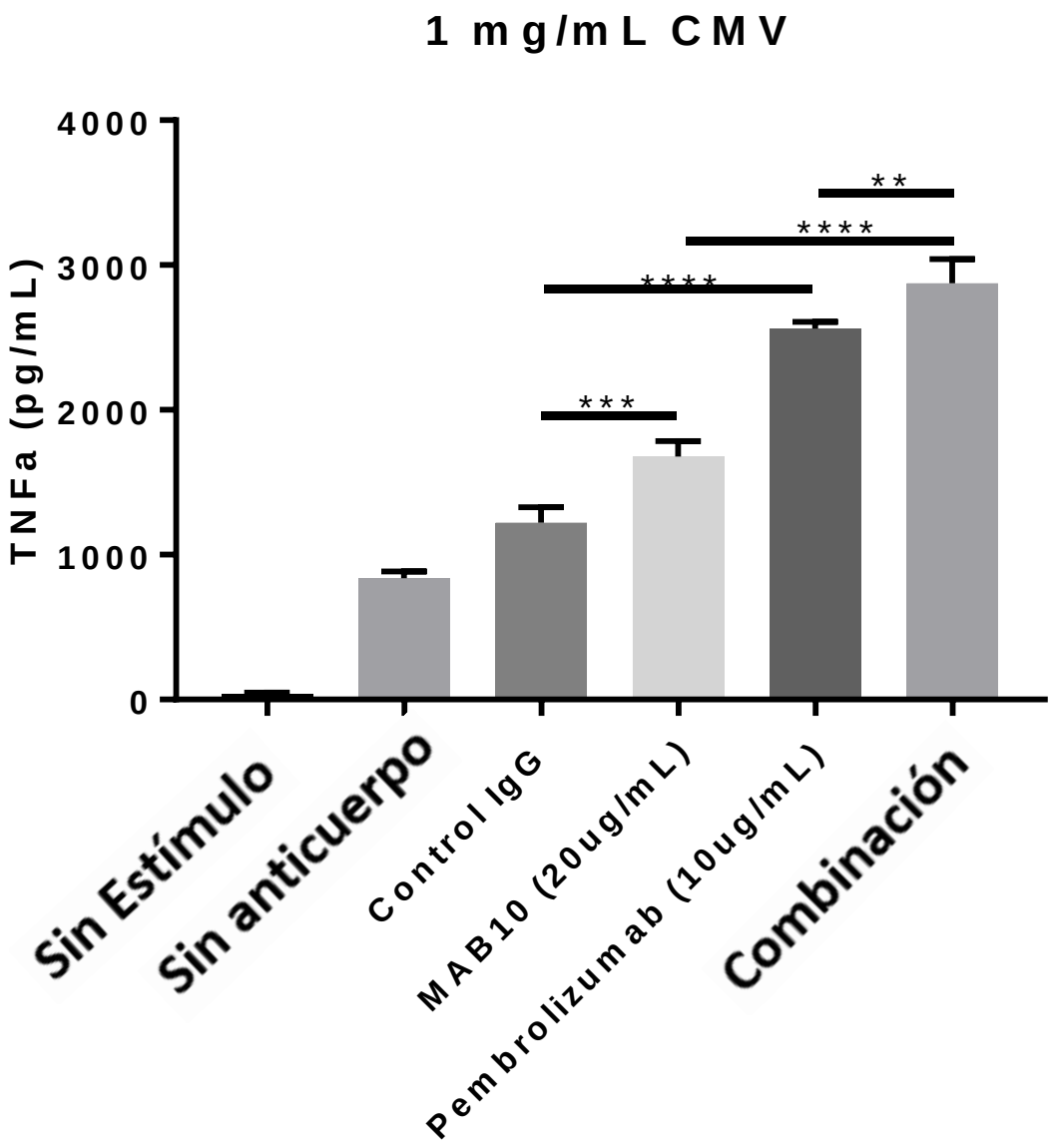


Figura 1A

αPD-1
(Pembrolizumab)

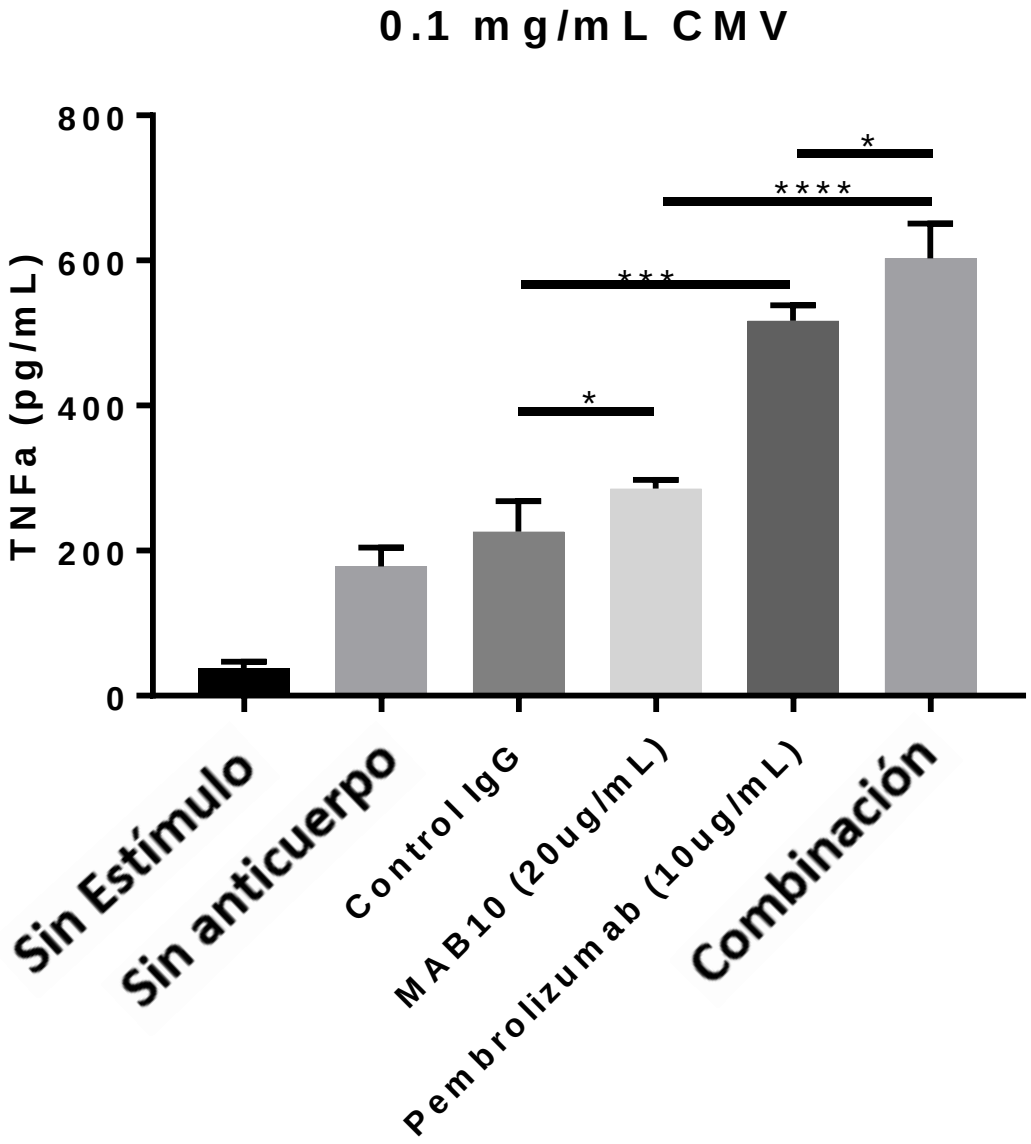


Figura 1B

αPD-1
(Pembrolizumab)

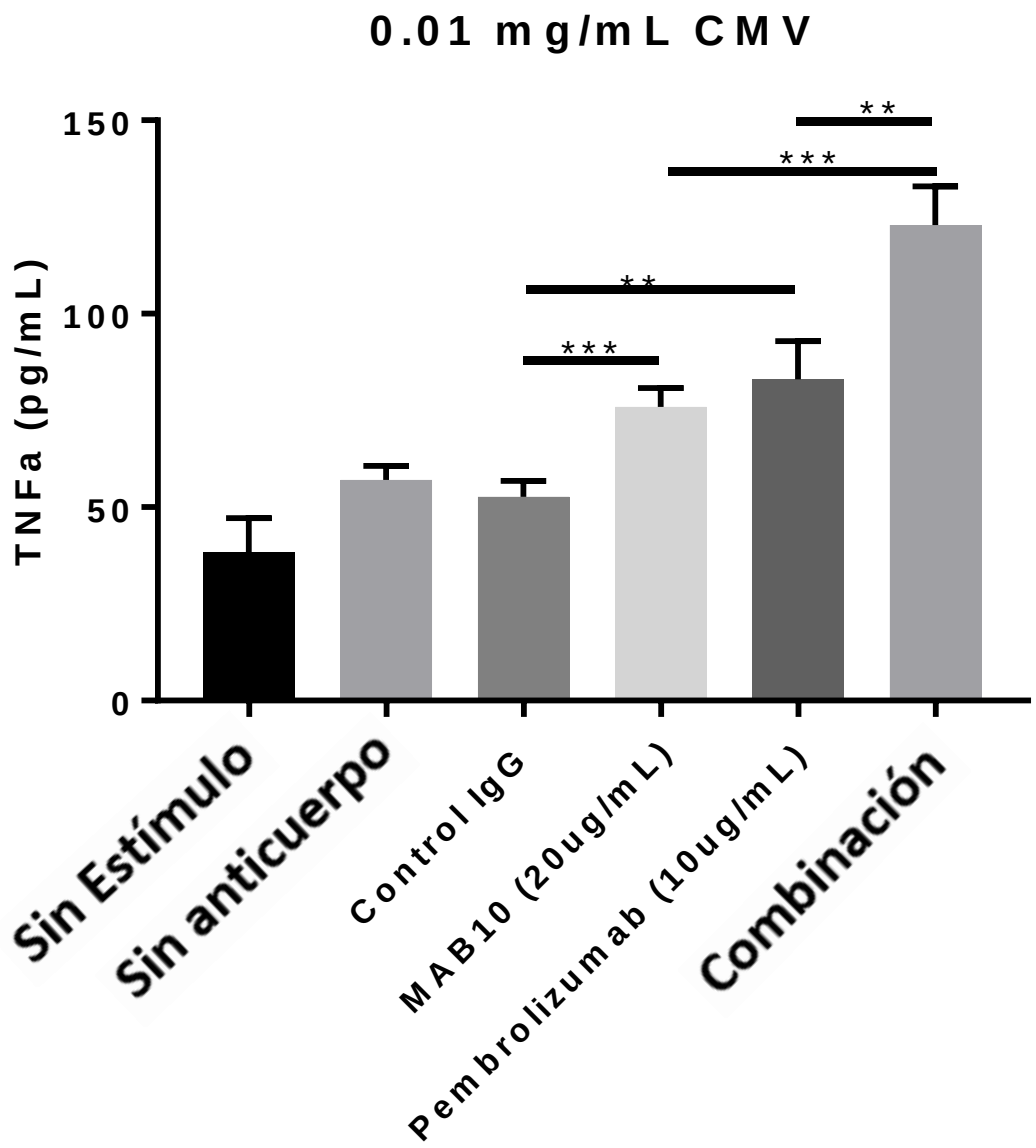


Figura 1C

αTIM-3
(F38-2E2)

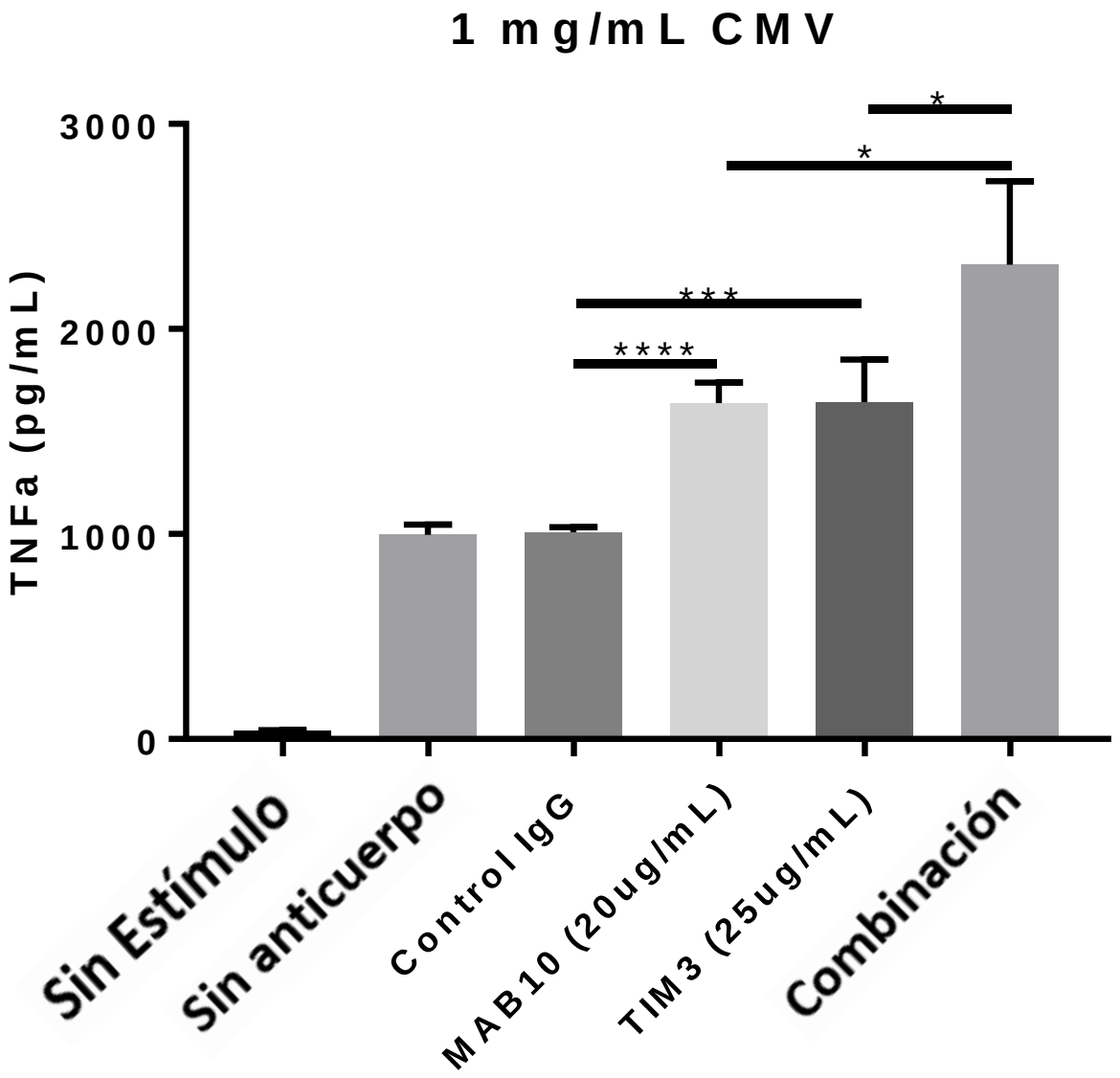


Figura 1D

αTIM-3
(F38-2E2)

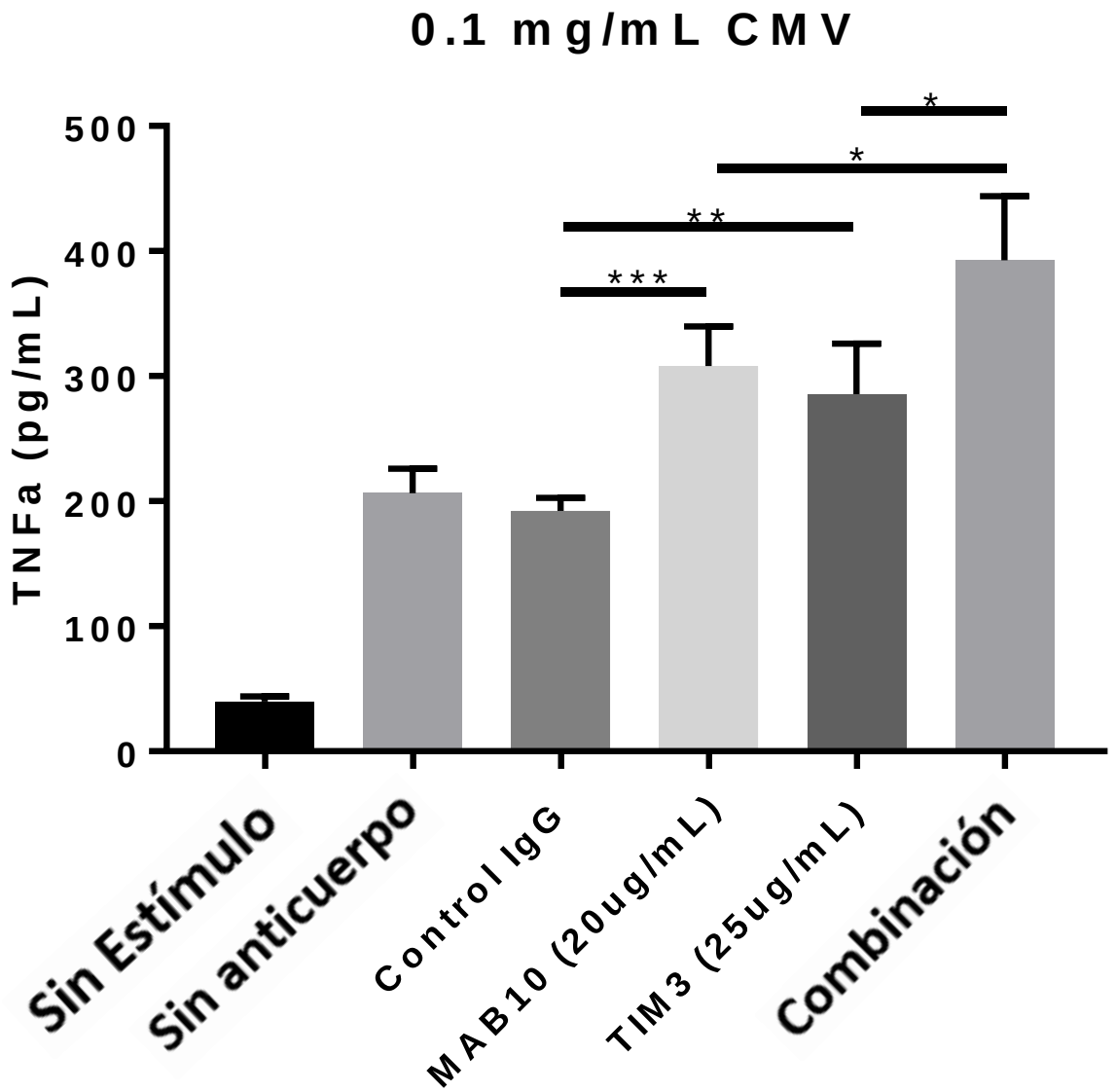


Figura 1E

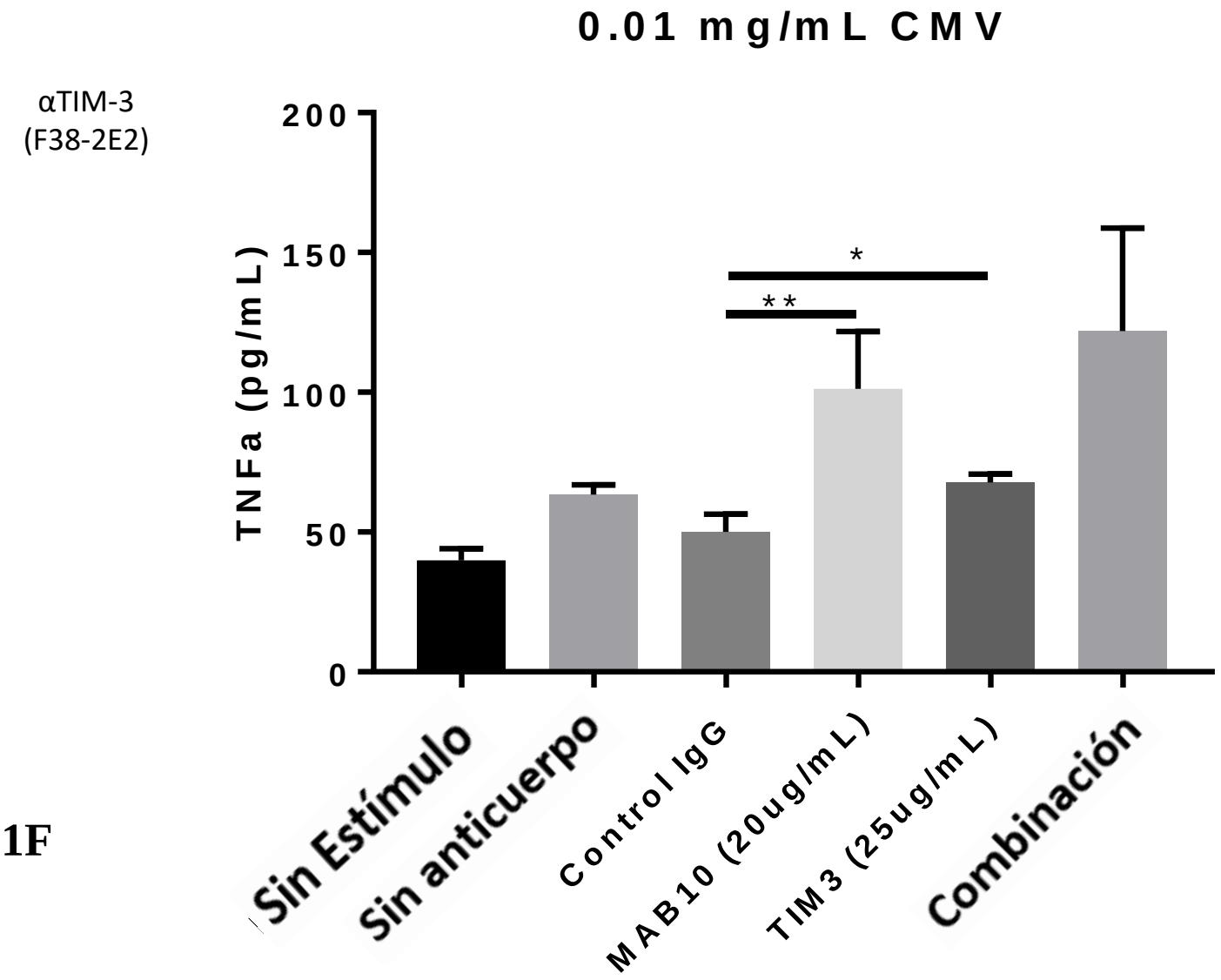

0.01 mg/mL CMV
αTIM-3
(F38-2E2)
TNFa (pg/mL)
200
150
100
50
0
*
**
Sin Estímulo
Sin anticuerpo
Control IgG
MAB10 (20ug/mL)
TIM3 (25ug/mL)
Combinación

Figura 1F

α41BB
(Policlonal)

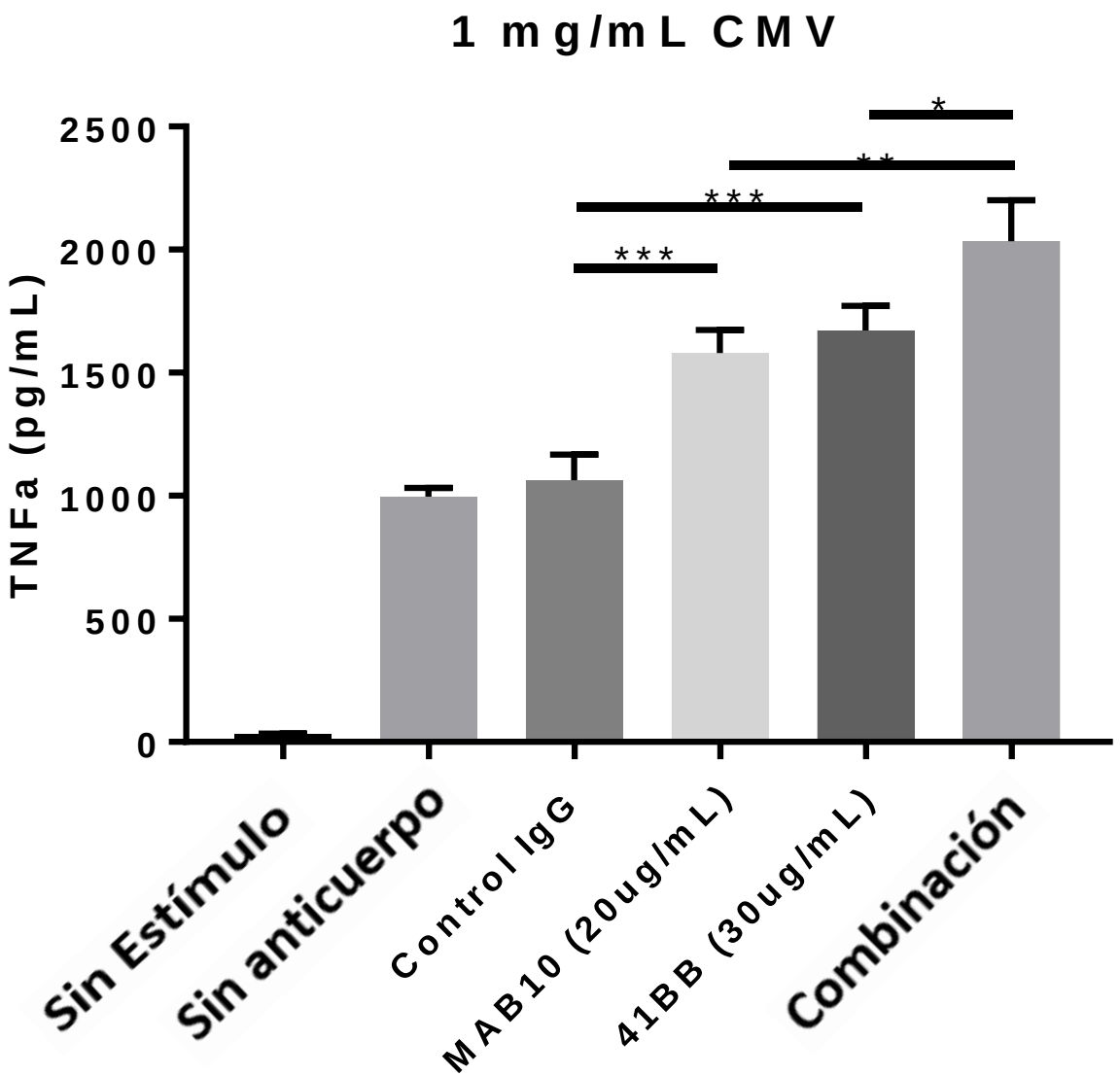


Figura 1G

α41BB
(Policlonal)

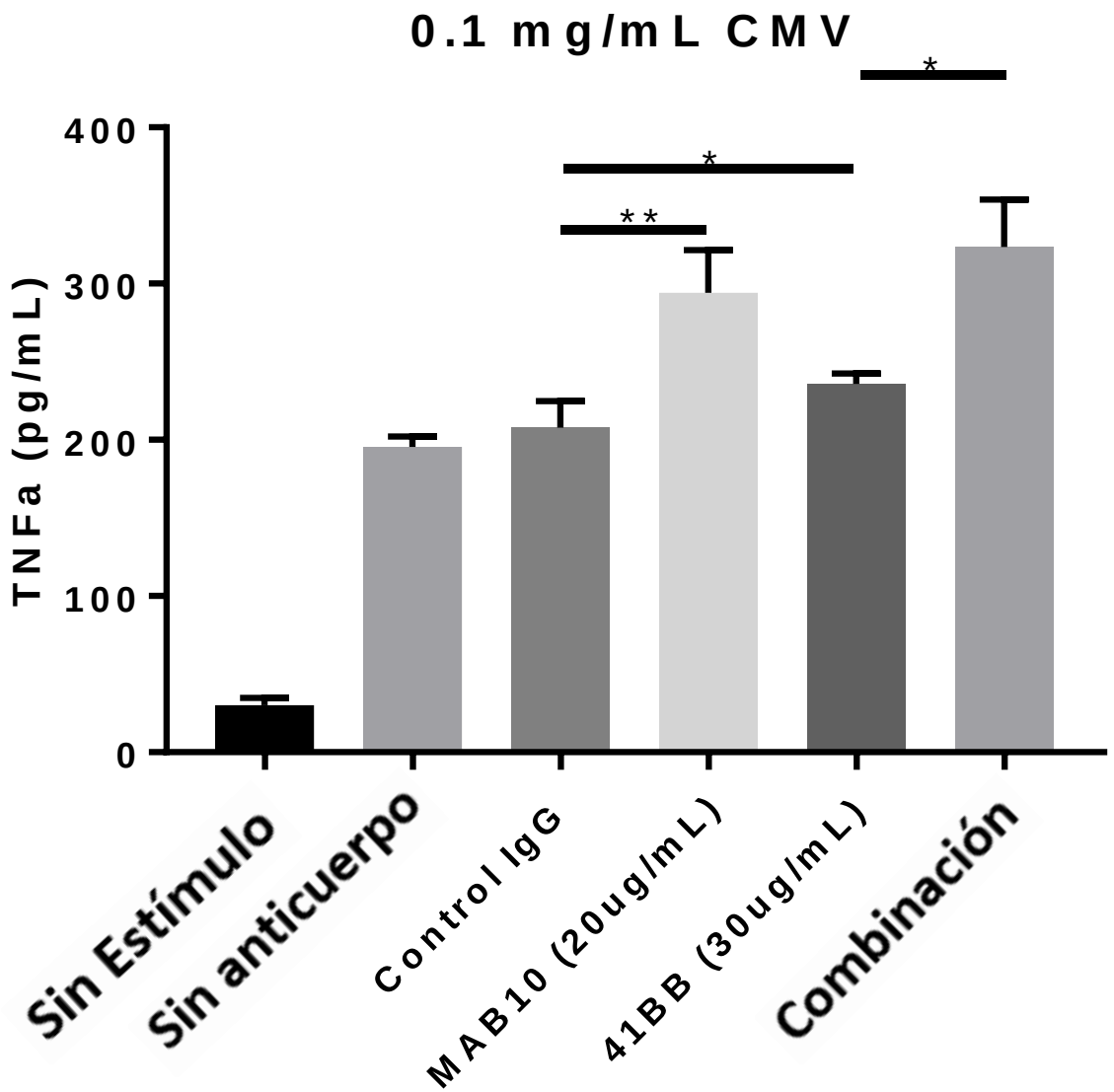


Figura 1H

α41BB
(Policlonal)

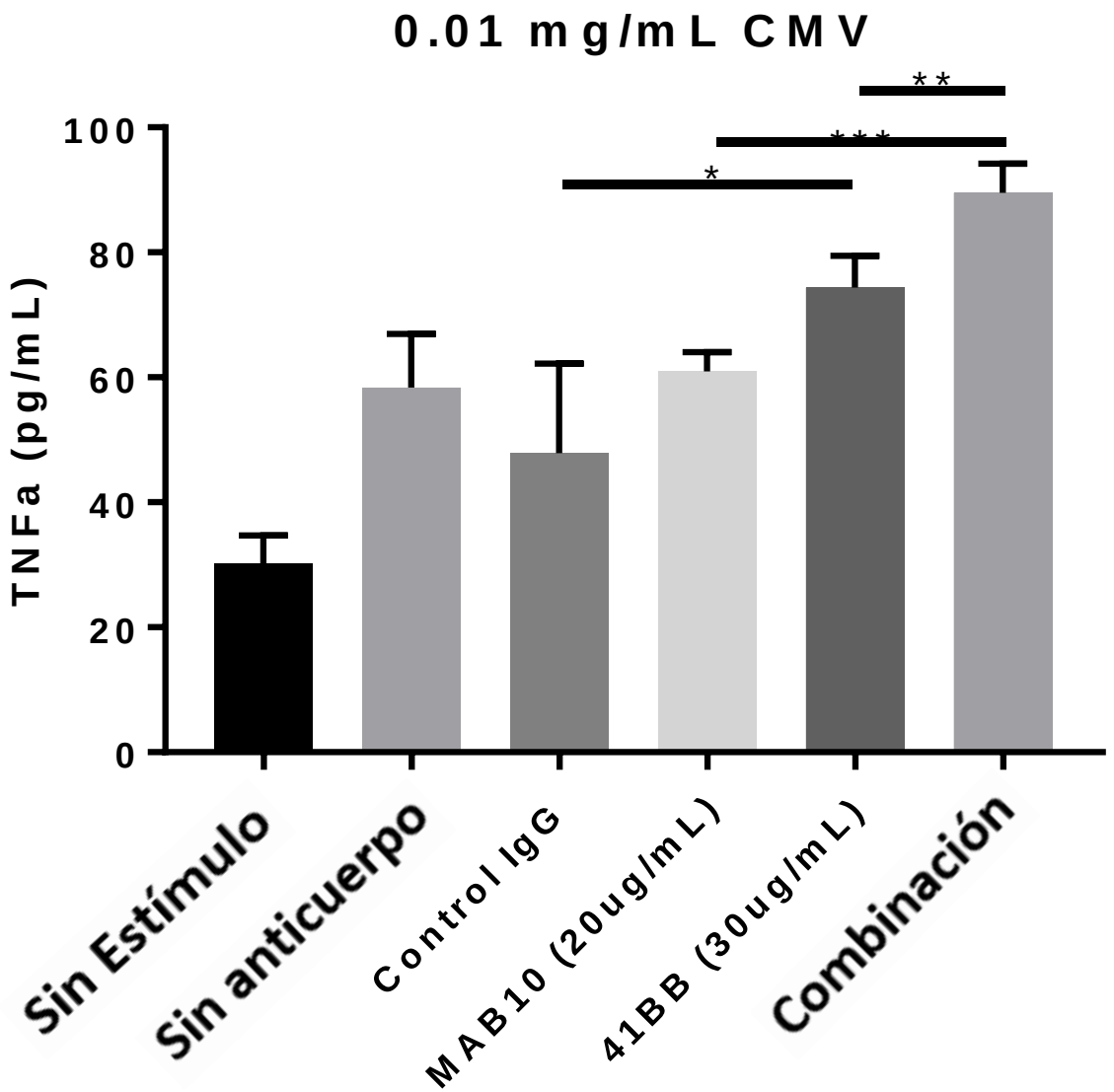


Figura 1I

rhOX40L

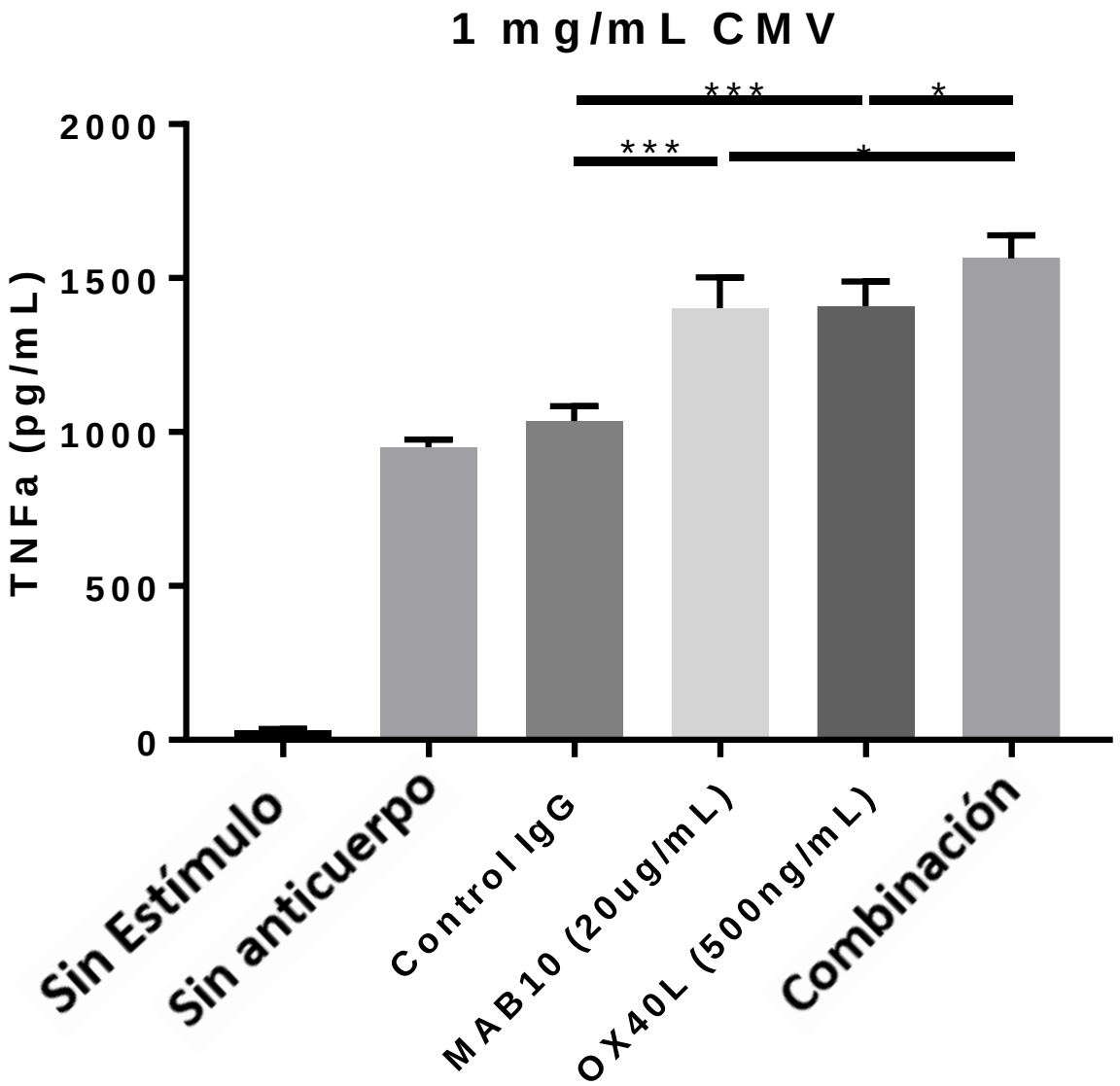


Figura 1J

rhOX40L

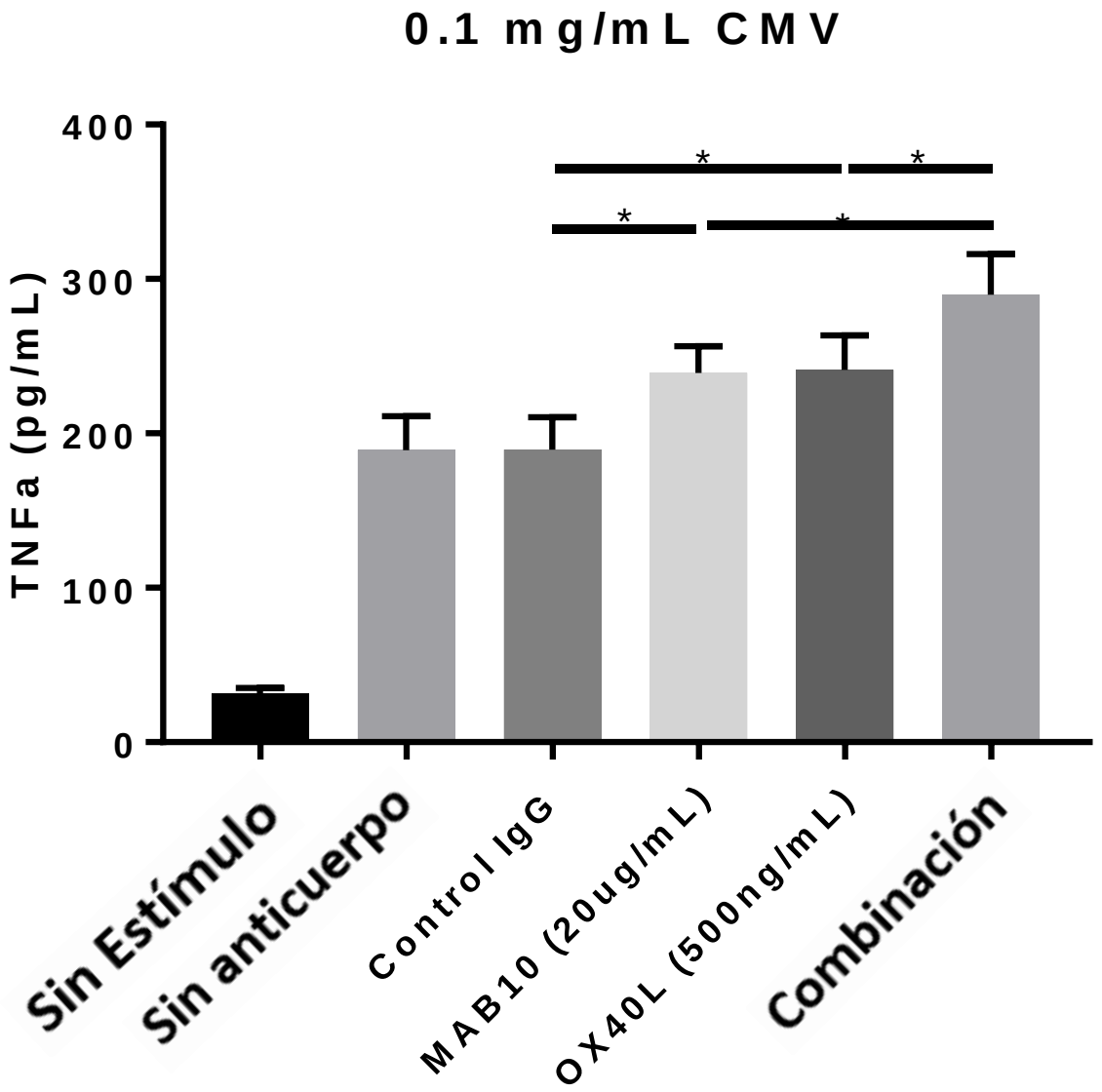


Figura 1K

rhOX40L

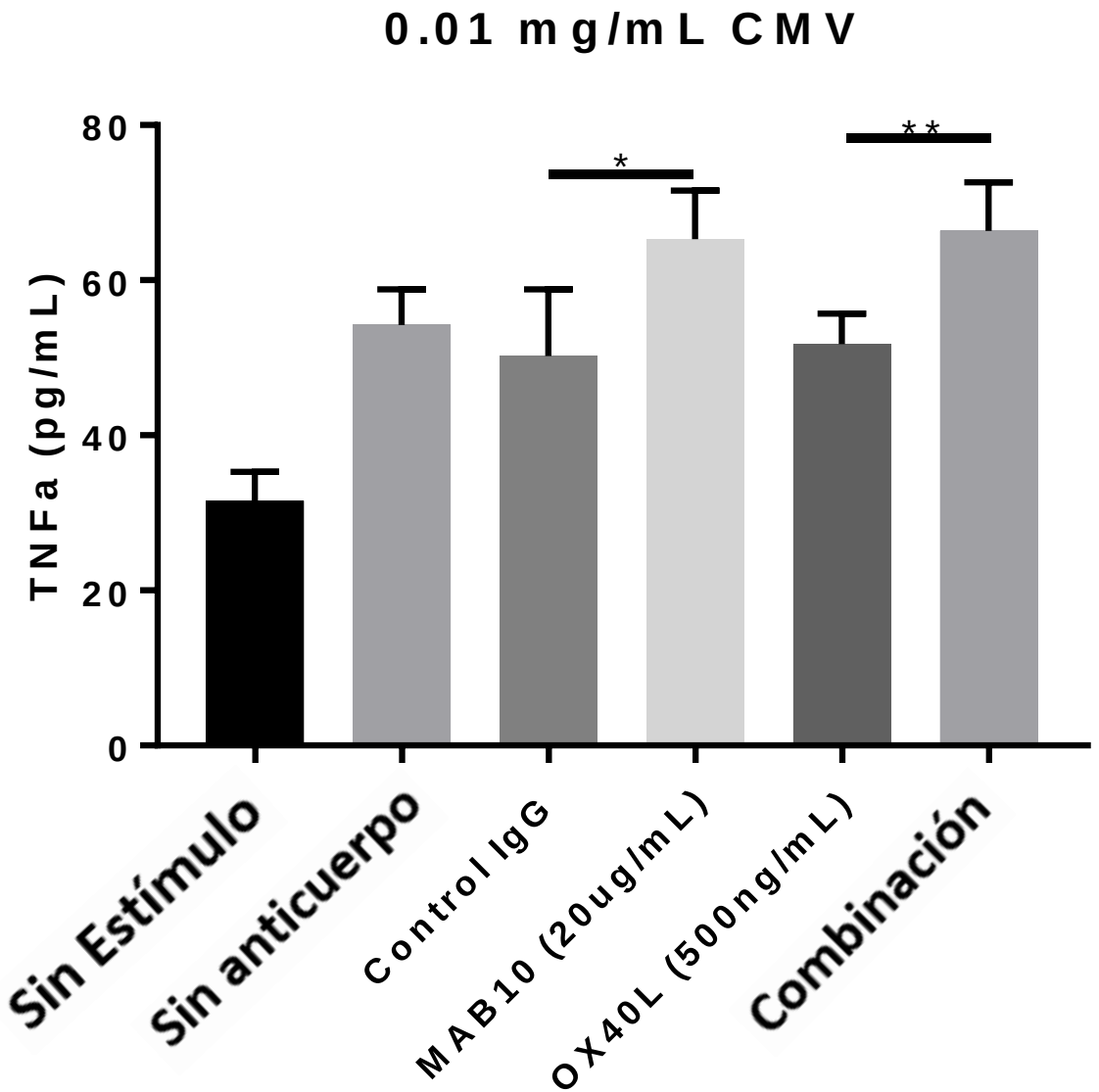


Figura 1L

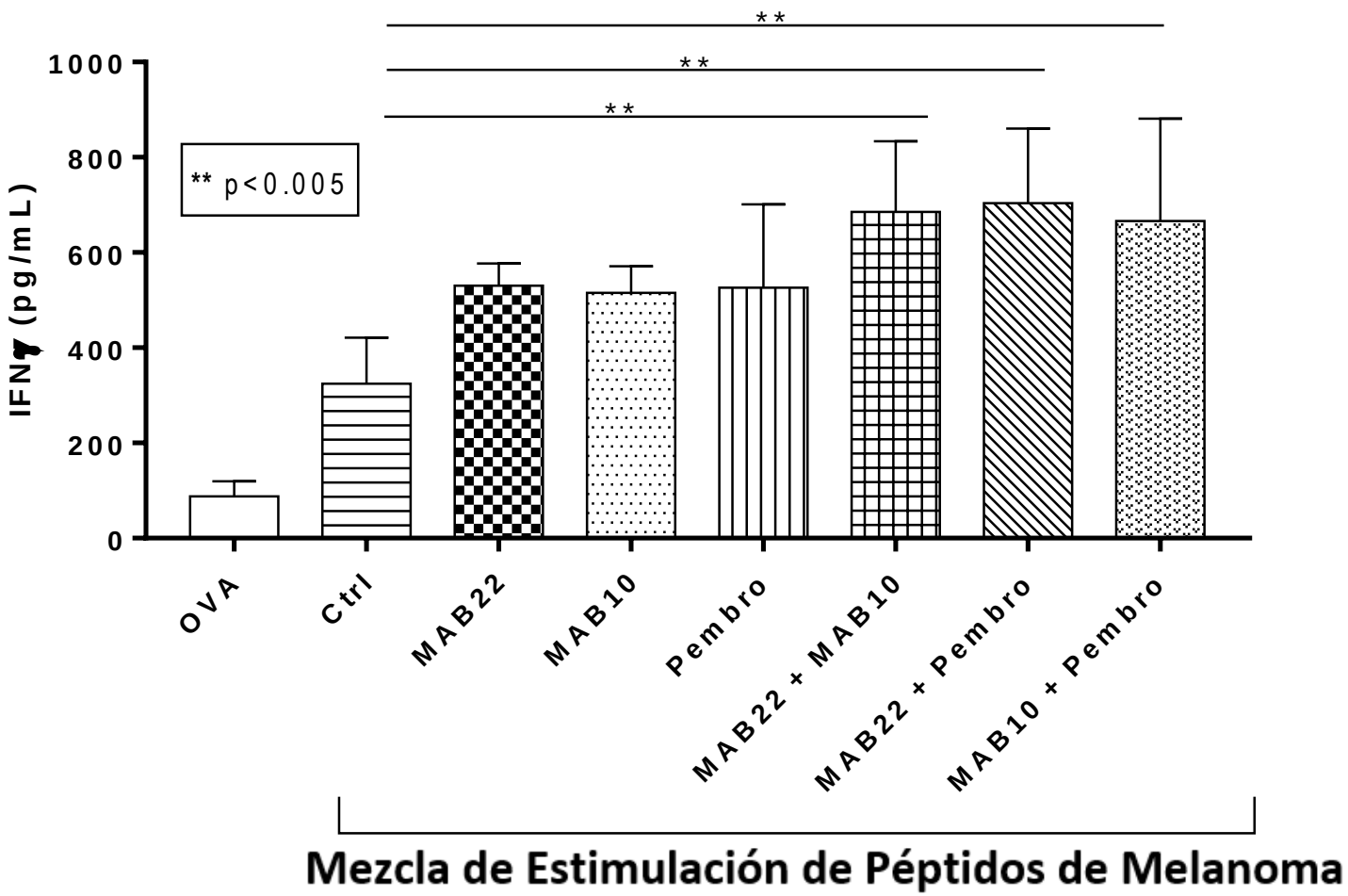

**
**
**
1000
800
600
400
200
0
** p<0.005
IFNγ (pg/mL)
OVA
Ctrl
MAB22
MAB10
Pembro
MAB22 + MAB10
MAB22 + Pembro
MAB10 + Pembro
Mezcla de Estimulación de Péptidos de Melanoma

Figura 2A

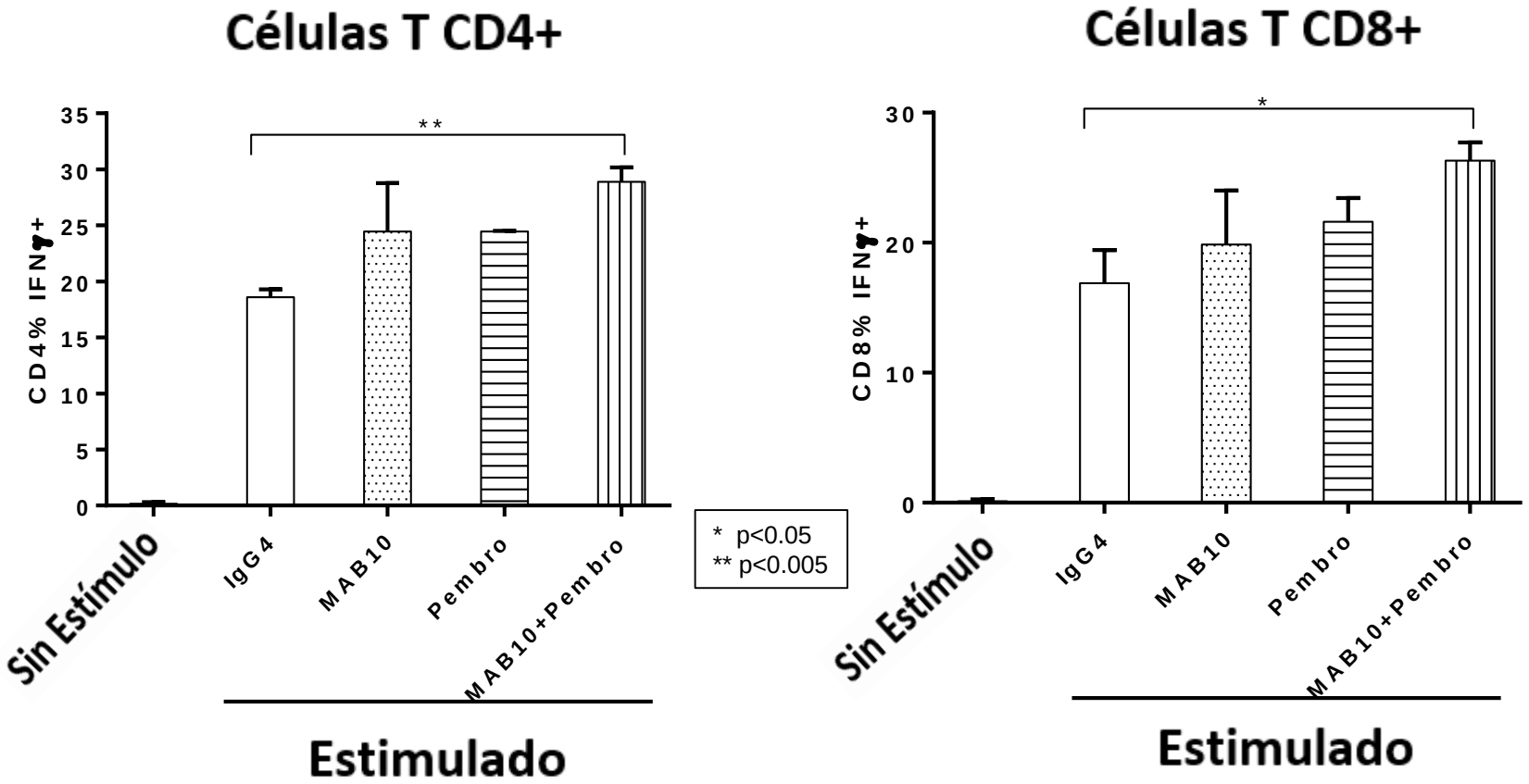
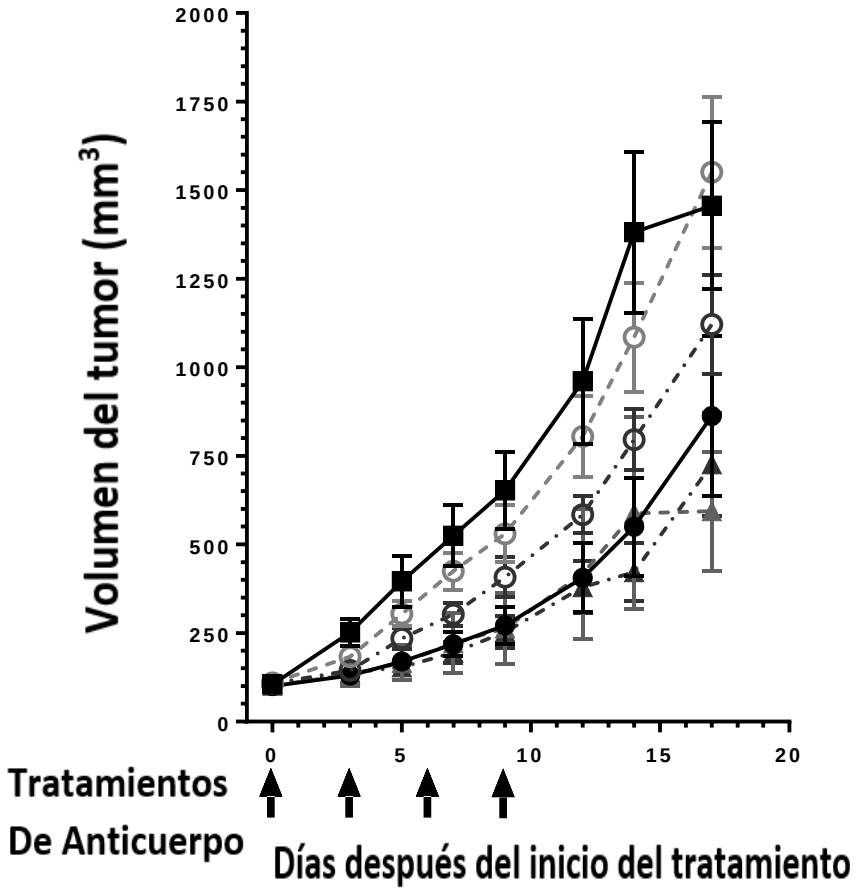

Células T CD4+
CD4% IFNγ+
35
30
25
20
15
10
5
0
**
Sin Estímulo
IgG4
MAB10
Pembro
MAB10+Pembro
Estimulado
* p<0.05
** p<0.005
Células T CD8+
CD8% IFNγ+
30
20
10
0
*
Sin Estímulo
IgG4
MAB10
Pembro
MAB10+Pembro
Estimulado

Figura 2B

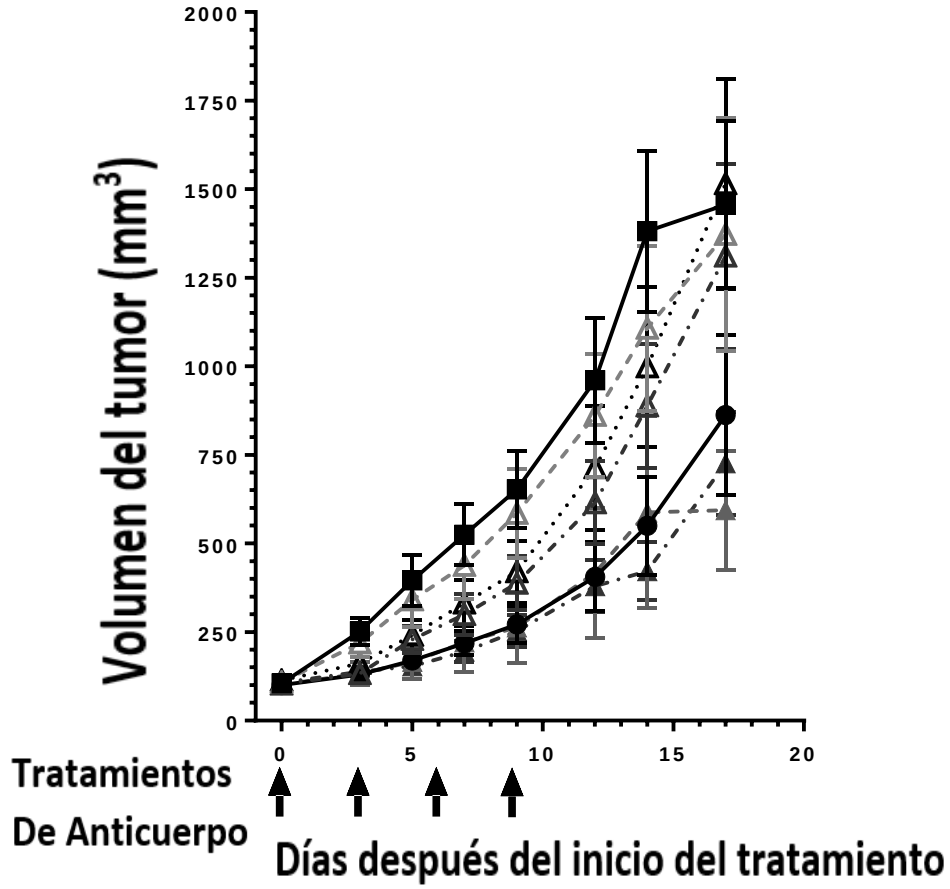


Modelos Mezclados

Valores de P	Control IgG2b	mMAB23, 250 µg	aPD-1
aPD-1	<0.001	<0.005	
mMAB23, 250 µg + 1B4, 250 µg	<0.0001	<0.001	0.59

Diferencias de medias de mínimos cuadrados con ajuste de Tukey-Kramer

Figura 3A



Control IgG2b, 1000 µg
1B4, 250 µg
1B4, 500 µg
1B4, 1000 µg
αPD-1, 200 µg
mMAB23, 250 µg + 1B4, 250 µg
mMAB23, 500 µg+ 1B4, 500 µg

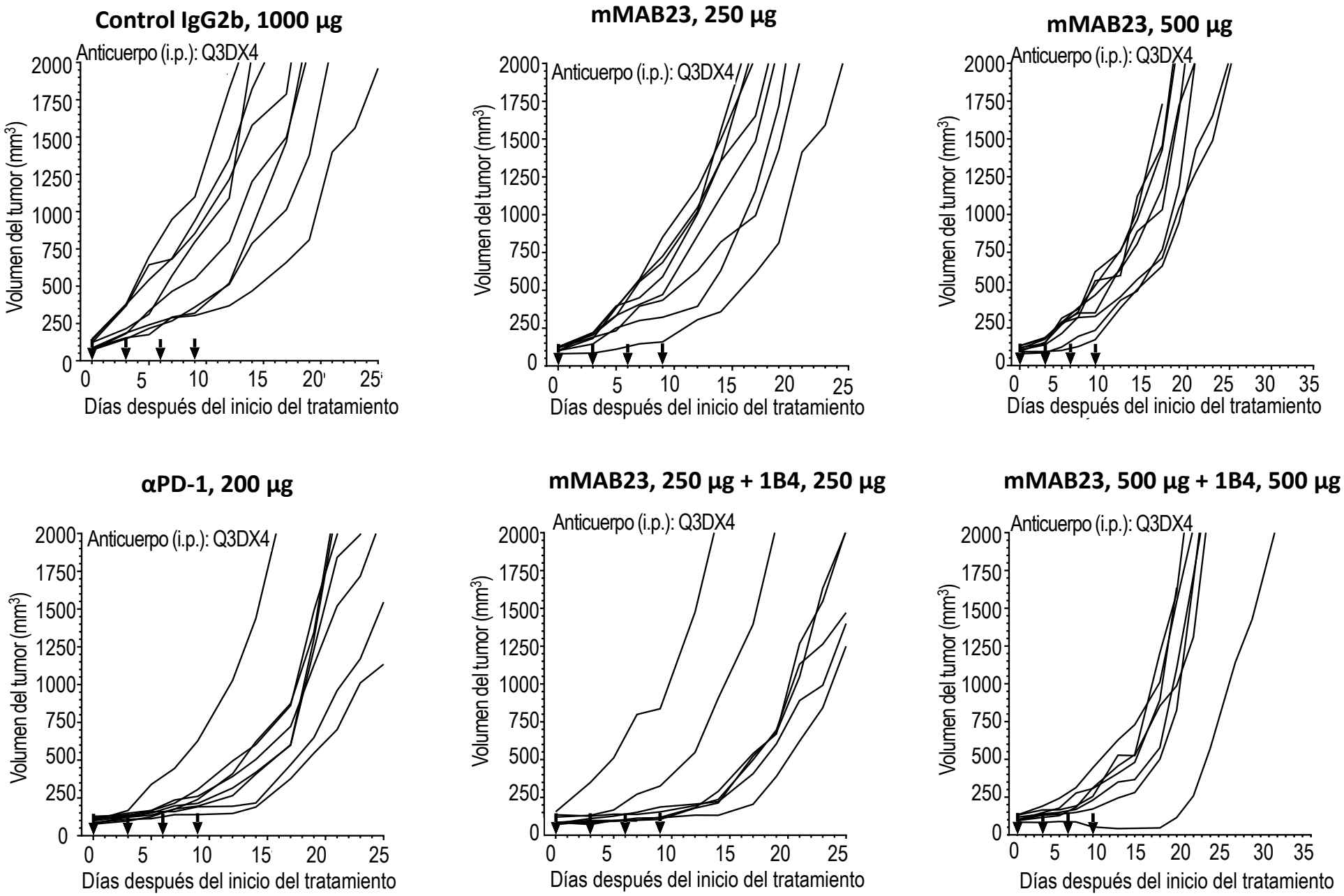
Modelos Mezclados

Valores de P	Control IgG2b	1B4, 250 µg	aPD-1
aPD-1	<0.001	<0.001	
mMAB23, 250 µg + 1B4, 250 µg	<0.0001	<0.0001	0.59

Diferencias de medias de mínimos cuadrados con ajuste de Tukey-Kramer

Figura 3B

Figura 3C


Control IgG2b, 1000 µg
mMAB23, 250 µg
mMAB23, 500 µg
αPD-1, 200 µg
mMAB23, 250 µg + 1B4, 250 µg
mMAB23, 500 µg + 1B4, 500 µg
Anticuerpo (i.p.): Q3DX4
Volumen del tumor (mm3)
Días después del inicio del tratamiento

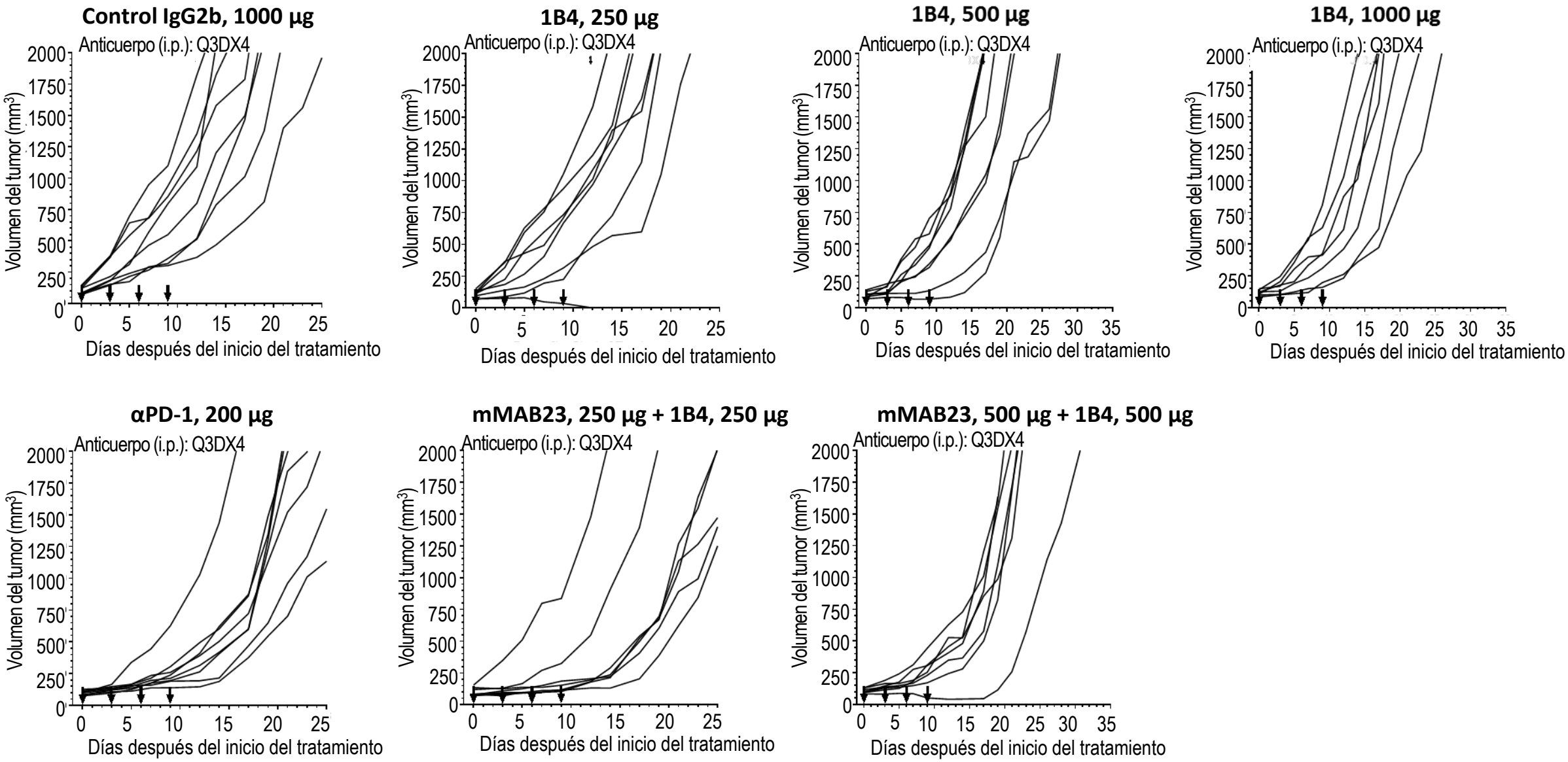

Control IgG2b, 1000 µg
1B4, 250 µg
1B4, 500 µg
1B4, 1000 µg
αPD-1, 200 µg
mMAB23, 250 µg + 1B4, 250 µg
mMAB23, 500 µg + 1B4, 500 µg
Anticuerpo (i.p.): Q3DX4
Volumen del tumor (mm3)
Días después del inicio del tratamiento

Figura 3D

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> POTENZA THERAPEUTICS, INC.

<120> PROTEINAS DE UNIÓN A ANTÍGENO ANTI-TIGIT Y MÉTODOS DE USO DE LAS MISMAS

<130> 32248-40232/WO

<140> PCT/US2018/025460
<141> 2018-03-30

<150> 62/479,042
<151> 2017-03-30

<160> 144

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 244
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(244)
<223> /nota="hTIGIT"

<400> 1
Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
1 5 10 15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
20 25 30

Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
35 40 45

Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
50 55 60

Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
65 70 75 80

Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
85 90 95

```
Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
            100                 105                 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu
        115                 120                 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly
    130                 135                 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val
145                 150                 155                 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu
                165                 170                 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser
            180                 185                 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala
        195                 200                 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp
    210                 215                 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe
225                 230                 235                 240

Thr Glu Thr Gly
```

<210> 2
<211> 245
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(245)
<223> /nota="cTIGIT"

<400> 2
```
Met Arg Trp Cys Leu Phe Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
```

```
1               5                   10                  15

Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
            20                  25                  30

Ile Ser Ala Lys Lys Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
        35                  40                  45

Ser Thr Met Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln His Asp His
    50                  55                  60

Ser Leu Leu Ala Ile Arg Asn Ala Glu Leu Gly Trp His Ile Tyr Pro
65                  70                  75                  80

Ala Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu
                85                  90                  95

Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His
            100                 105                 110

Thr Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Arg Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu
        115                 120                 125

Glu Ser Ser Val Ala Glu His Ser Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu
    130                 135                 140

Gly Ala Met Ala Met Met Leu Val Val Ile Cys Ile Ala Val Ile Val
145                 150                 155                 160

Val Val Val Leu Ala Arg Lys Lys Lys Ser Leu Arg Ile His Ser Val
                165                 170                 175

Glu Ser Gly Leu Gln Arg Lys Ser Thr Gly Gln Glu Glu Gln Ile Pro
            180                 185                 190

Ser Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro
        195                 200                 205

Ala Gly Leu Cys Gly Glu Gln Gln Gly Asp Asp Cys Ala Glu Leu His
    210                 215                 220
```

Asp Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Ser Cys Ser Phe
225 230 235 240

Phe Thr Glu Thr Gly
245

<210> 3
<211> 241
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(241)
<223> /nota="mTIGIT"

<400> 3
Met His Gly Trp Leu Leu Leu Val Trp Val Gln Gly Leu Ile Gln Ala
1 5 10 15

Ala Phe Leu Ala Thr Gly Ala Thr Ala Gly Thr Ile Asp Thr Lys Arg
20 25 30

Asn Ile Ser Ala Glu Glu Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys His Phe
35 40 45

Ser Ser Asp Thr Ala Glu Val Thr Gln Val Asp Trp Lys Gln Gln Asp
50 55 60

Gln Leu Leu Ala Ile Tyr Ser Val Asp Leu Gly Trp His Val Ala Ser
65 70 75 80

Val Phe Ser Asp Arg Val Val Pro Gly Pro Ser Leu Gly Leu Thr Phe
85 90 95

Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr Tyr His
100 105 110

Thr Tyr Pro Gly Gly Ile Tyr Lys Gly Arg Ile Phe Leu Lys Val Gln
115 120 125

Glu Ser Ser Val Ala Gln Phe Gln Thr Ala Pro Leu Gly Gly Thr Met

130 135 140

Ala Ala Val Leu Gly Leu Ile Cys Leu Met Val Thr Gly Val Thr Val
145 150 155 160

Leu Ala Arg Lys Lys Ser Ile Arg Met His Ser Ile Glu Ser Gly Leu
165 170 175

Gly Arg Thr Glu Ala Glu Pro Gln Glu Trp Asn Leu Arg Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Pro Gly Ser Pro Val Gln Thr Gln Thr Ala Pro Ala Gly Pro Cys
195 200 205

Gly Glu Gln Ala Glu Asp Asp Tyr Ala Asp Pro Gln Glu Tyr Phe Asn
210 215 220

Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Glu Ser Phe Ile Ala Val Ser Lys Thr
225 230 235 240

Gly

<210> 4
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota=" Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1-IgG4; VH"

<400> 4
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85   90   95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100   105   110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 5
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB2-IgG4; VH"

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB3-IgG4; VH"

<400> 6
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 7
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB4-IgG4; VH"

<400> 7
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 8
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB5-IgG4; VH"

<400> 8
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6-IgG4; VH"

<400> 9
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB7-IgG4; VH"

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85   90   95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100   105   110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 11
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB8-IgG4; VH"

<400> 11
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1   5   10   15

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB9-IgG4; VH"

<400> 12
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 13
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB10-IgG4; VH"

<400> 13
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Ala Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
```

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB11-IgG4; VH"

<400> 14
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 15
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB12-IgG4; VH"

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13-IgG4; VH"

<400> 16
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB14-IgG4; VH"

<400> 17
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB15-IgG4; VH"

<400> 18
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1   5   10   15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115   120

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB16-IgG4; VH"

<400> 19
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1   5   10   15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Glu Tyr

20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB17-IgG4; VH"

<400> 20
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB18-IgG4; VH"

<400> 21

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 22
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB19-IgG4; VH"

<400> 22
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15


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


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


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


Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110
```

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB20-IgG4; VH"

<400> 23
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24

<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB21-IgG4; VH"

<400> 24

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

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

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

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

Arg	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	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	Leu	His	Val	Ser	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Pro	Ala	Tyr	Leu	Asp	Tyr
				100					105					110	

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
		115					120								

<210> 25
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4,
MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; VL"

<400> 25
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr
85 90 95

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

<210> 26
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4,
MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; VL"

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Val Arg Pro
                85                  90                  95

Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 27
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4,
MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; VL"

<400> 27

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4; VL"

<400> 28
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1   5   10   15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp
                85   90   95

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

<210> 29
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4,
MAB5-IgG4; H3-IMGT"

<400> 29
Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB4-IgG4; H3-IMGT"

<400> 30
Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4,
MAB9-IgG4; H3-IMGT"

<400> 31
Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4;
H3-IMGT"

<400> 32
Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 33
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4,
MAB18-IgG4; H3-IMGT"

<400> 33
Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 34
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB16-IgG4, MAB17-IgG4; H3-IMGT"

<400> 34
Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile
1 5 10

<210> 35
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4;
H3-IMGT"

<400> 35
Ala Arg Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 36
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1-IgG4; H2-Kabat"

<400> 36
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ala Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 37
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB2-IgG4, MAB3-IgG4, MAB4-IgG4;
H2-Kabat"

<400> 37
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 38
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB5-IgG4; H2-Kabat"

<400> 38
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6-IgG4; H2-Kabat"

<400> 39

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 40
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB7-IgG4, MAB9-IgG4, MAB10-IgG4,
MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; H2-Kabat"

<400> 40
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 41
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB8-IgG4; H2-Kabat"

<400> 41
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4; H2-Kabat"

<400> 42
Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1   5   10   15

Gly

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB15-IgG4, MAB16-IgG4; H2-Kabat"

<400> 43
Ile Ile Asn Pro Ser Ile Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
1   5   10   15

Gly

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; H2-Kabat"

<400> 44
Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Arg Lys Phe Gln
1   5   10   15

Gly

<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB19-IgG4; H2-Kabat"

<400> 45
Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB20-IgG4; H2-Kabat"

<400> 46
Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB21-IgG4; H2-Kabat"

<400> 47
Ile Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Thr Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 48
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1-IgG4; H1-Chothia + Kabat"

<400> 48
Gly Ser Ile Thr Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB2-IgG4; H1-Chothia + Kabat"

<400> 49
Gly Ser Ile Ser Ser Ser Lys Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB3-IgG4, MAB4-IgG4, MAB5-IgG4;
H1-Chothia + Kabat"

<400> 50
Gly Ser Ile Ser Ser Thr Ser His Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6-IgG4; H1-Chothia + Kabat"

<400> 51
Gly Ser Ile Glu Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Sintético - MAB7-IgG4; H1-Chothia + Kabat"

<400> 52
Gly Ser Ile Glu Ser Gly Val Tyr Tyr Trp Gly
1   5   10

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB8-IgG4; H1-Chothia + Kabat"

<400> 53
Gly Ser Ile Ala Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
1   5   10

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4,
MAB12-IgG4; H1-Chothia + Kabat"

<400> 54
Gly Ser Ile Glu Ser Gly Leu Tyr Tyr Trp Gly
1   5   10

<210> 55
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:

polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - IgG4; Constante, Bisagra S228P estabilizadora"

<400> 55

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190
```

```
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 56
<211> 326
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - IgG4; Constante S228P, N297A, C terminal
Lys eliminada"

<400> 56

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
```

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 57
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - IgG1; Constante (G1m(3) alotipo)"

<400> 57
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

```
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
```

```
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13-IgG4; H1-Chothia + Kabat"

<400> 58
```
Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr Tyr Met His
1               5
```

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB14-IgG4, MAB18-IgG4; H1-Chothia
+ Kabat"

<400> 59
Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB15-IgG4, MAB16-IgG4; H1-Chothia
+ Kabat"

<400> 60
Tyr Thr Phe Arg Glu Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB17-IgG4; H1-Chothia + Kabat"

<400> 61
Tyr Thr Phe Pro Ala Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4;
H1-Chothia + Kabat"

<400> 62
Tyr Thr Phe Thr Ser His Tyr Met Gly
1 5

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4,
MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; L3 - Chothia/Kabat/IMGT"

<400> 63
Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr
1 5

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4,
MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4; L3
- Chothia/Kabat/IMGT"

<400> 64
Gln Gln His Thr Val Arg Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 65
<211> 10

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4,
MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4; L3 - Chothia/
Kabat/IMGT"

<400> 65
Gln Gln Tyr Val Val Trp Pro Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB19-IgG4, MAB20-IgG4, MAB21-IgG4
; L3 - Chothia/Kabat/IMGT"

<400> 66
Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4,
MAB4-IgG4, MAB5-IgG4; L2 - Chothia/Kabat"

<400> 67
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1   5

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4
      , MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4;
      L2 - Chothia/Kabat"

<400> 68
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1   5

<210> 69
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4,
      MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20
      -IgG4, MAB21-IgG4; L2 - Chothia/Kabat"

<400> 69
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1   5

<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1-IgG4, MAB2-IgG4, MAB3-IgG4,
MAB4-IgG4; L1 - Chothia/Kabat"

<400> 70
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 71
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6-IgG4, MAB7-IgG4, MAB8-IgG4,
MAB9-IgG4, MAB10-IgG4, MAB11-IgG4, MAB12-IgG4;
L1 - Chothia/Kabat"

<400> 71
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13-IgG4, MAB14-IgG4, MAB15-IgG4,
MAB16-IgG4, MAB17-IgG4, MAB18-IgG4, MAB19-IgG4, MAB20
-IgG4, MAB21-IgG4; L1 - Chothia/Kabat"

<400> 72
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 73
<211> 446
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - SEC1; Cadena pesada de S228P IgG4 humana"

<400> 73
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Thr Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
                245                 250                 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
    290                 295                 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365
```

```
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
            420                 425                 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 74
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(119)
<223> /nota="SEC1; Región variable de cadena pesada"

<400> 74

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30

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

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
    50                  55                  60

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

Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 220
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(220)
<223> /nota=" Cadena Kappa de SEC1 Humana"

<400> 75
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30

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

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95

Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

```
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160

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

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220


<210> 76
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens


<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(113)
<223> /nota="SEC1; Región variable de cadena ligera"

<400> 76
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
            20                  25                  30

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

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
```

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95

Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 77
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - SEC1; CAdena pesada N297A de IgG2a de ratón"

<400> 77
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Thr Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

```
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser
            180                 185                 190

Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
        195                 200                 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
            260                 265                 270

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
        275                 280                 285

Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
```

```
Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
    370                 375                 380

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
                405                 410                 415

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
            420                 425                 430

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 78
<211> 220
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(220)
<223> /nota="SEC1; Cadena Kappa de ratón"

<400> 78

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
            20                  25                  30
```

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

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
                85                  90                  95

Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
145                 150                 155                 160

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
            180                 185                 190

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
        195                 200                 205

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 79
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1; Full length IgG4 S228P"

<400> 79
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 80
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1; IgG1 de longitud completa"

<400> 80
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

```
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
```

```
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 81
<211> 213
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB1, MAB2, MAB3, MAB4, MAB5;

Kappa de longitud completa"

<400> 81

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Asn Leu Pro Thr
                85                  90                  95

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
```

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 82
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB2; Full length IgG4 S228P"

<400> 82
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 83
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB2; IgG1 de longitud completa"

<400> 83

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

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

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

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
```

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 84
<211> 450
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB3; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 84

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
```

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 85
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB3; IgG1 de longitud completa"

<400> 85

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

```
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
```

```
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 86
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB4; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 86
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1   5   10   15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85   90   95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100   105   110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115   120   125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130   135   140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145   150   155   160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165   170   175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180   185   190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195   200   205

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

```
Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 87
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB4; IgG1 de longitud completa"

<400> 87

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Gly Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110
```

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
```

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 88
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB5; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 88
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Gly Lys
    450

<210> 89
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB5; IgG1 de longitud completa"

<400> 89
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1   5   10   15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85   90   95

Cys Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
            100   105   110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115   120   125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130   135   140

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
```

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 90
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6;IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 90
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270
```

```
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 91
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6; IgG1 de longitud completa"

<400> 91
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gly Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
```

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 92
<211> 216
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB6, MAB7, MAB8, MAB9, MAB10,
MAB11, MAB12; Kappa de longitug completa"

<400> 92
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

```
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Thr Val Arg Pro
                85                  90                  95

Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
            100                 105                 110

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

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145                 150                 155                 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
                165                 170                 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
            180                 185                 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
        195                 200                 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 93
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB7; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 93

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
```

```
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Gly Lys
    450

<210> 94
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB7; IgG1 de longitud completa"

<400> 94
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1   5   10   15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85   90   95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100   105   110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115   120   125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

```
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
```

```
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 95
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB8; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 95

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

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

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

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Gln Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 96
<211> 453

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB8; IgG1 de longitud completa"

<400> 96

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


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


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


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


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


Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95


Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110


Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125


Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140


Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160


Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
```

```
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
```

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 97
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB9; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 97
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

```
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 98
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB9; IgG1 de longitud completa"

<400> 98

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Thr Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
```

```
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
```

```
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 99
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB10; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 99

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110
```

```
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 100
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB10; de longitud completa IgG1"

<400> 100

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
```

```
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
```

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 101
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB11; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 101
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 102
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB11; IgG1 de longitud completa"

<400> 102

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

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

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

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
```

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 103
<211> 450
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB12; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 103

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
```

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 104
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB12; IgG1 de longitud completa"

<400> 104

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Gly Ser Ile Glu Ser Gly
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

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

```
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
```

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 105
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 105

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205
```

```
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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                 400

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

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 106
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13; IgG1 de longitud completa"

<400> 106
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met 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 Arg 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 Glu Glu Met 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> 107
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB13, MAB14, MAB15, MAB16, MAB17
      , MAB18; Kappa de longitud completa"

<400> 107
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
            180                 185                 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
        195                 200                 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 108
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB14; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 108
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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                 400
```

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

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 109
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB14; IgG1 de longitud completa"

<400> 109
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly

```
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met 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 Arg 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 Glu Glu Met 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> 110
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB15; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 110

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220
```

```
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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                 400

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

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 111
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB15; IgG1 de longitud completa"

<400> 111
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met 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 Arg 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 Glu Glu Met 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> 112
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB16; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 112

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

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

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

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

```
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270
```

```
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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                 400

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

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 113
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB16; IgG1 de longitud completa"

<400> 113
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1   5   10   15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Met 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 Arg 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 Glu Glu Met 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> 114
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB17; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 114
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
100 105 110

```
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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                 400

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

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 115
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB17; IgG1 de longitud completa"

<400> 115

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Leu Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met 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 Arg 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 Glu Glu Met 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> 116
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB18; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 116
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
        195                 200                 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro
            260                 265                 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
        275                 280                 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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                 400

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

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys
        435                 440                 445


<210> 117
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB18; IgG1 de longitud completa"

<400> 117
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Met 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 Arg 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 Glu Glu Met 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> 118
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB19; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 118

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
```

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 119
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB19; IgG1 de longitud completa"

<400> 119
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
```

```
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450


<210> 120
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB19, MAB20, MAB21;
      Kappa de longitud completa"

<400> 120
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15
```

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Val Phe Pro Trp
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 121

<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB20; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 121
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

```
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 122
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB20; IgG1 de longitud completa"

<400> 122
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285
```

```
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 123
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB21; IgG4 S228P de longitud completa"

<400> 123

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

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

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

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

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
```

```
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Glu 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 Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 124
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - MAB21; IgG1 de longitud completa"

<400> 124
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Leu His Val Ser Gly Ser Tyr Tyr Pro Ala Tyr Leu Asp Tyr

```
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
```

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 125
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - IgG1; alotipo constante (G1m(17,1),
N297A"

<400> 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

```
1               5                   10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

```
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 126
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - Kappa; Constante"

<400> 126

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

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

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

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

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

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

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

<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - Enlazador"

<400> 127
Gly Gly Gly Gly Ser
1   5

<210> 128
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
      péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - CDR-H3"

<220>
<221> VARIANTE

<222> (7)..(7)
<223> /reemplace="Thr"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(15)
<223> /nota="Los residuos de la variante proporcionados en la secuencia no
tienen preferencia frente a aquellos que se encuentran en las anotaciones de las posiciones de la variante"

<400> 128
Ala Arg Asp Gly Val Leu Ala Leu Asn Lys Arg Ser Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 129
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - CDR-H2"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (7)..(7)
<223> /reemplace="Gln" or "Gly"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(16)
<223> /nota="Los residuos de la variante proporcionados en la secuencia no
tienen preferencia frente a aquellos que se encuentran en las anotaciones de las posiciones de la variante"

<400> 129
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - CDR-H1"

<220>
<221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /reemplace="Ala"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (7)..(7)
<223> /reemplace="Val" o "Ser"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(11)
<223> nota="Los residuos de la variante proporcionados en la secuencia no
tienen preferencia frente a aquellos que se encuentran en las
anotaciones de las posiciones de la variante"

<400> 130
Gly Ser Ile Glu Ser Gly Leu Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 131
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - CDR-H3"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (9)..(9)
<223> /reemplace="Gly"

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(15)
<223> nota="Los residuos de la variante proporcionados en la secuencia no
tienen preferencia frente a aquellos que se encuentran en las
anotaciones de las posiciones de la variante"

<400> 131
Ala Arg Asp Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 132
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - CDR-H2"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (7)..(7)
<223> /reemplace="Ala"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (16)..(16)
<223> /reemplace="Gly"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(16)
<223> nota="Los residuos de la variante proporcionados en la secuencia no
tienen preferencia frente a aquellos que se encuentran en las
anotaciones de las posiciones de la variante"

<400> 132
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - CDR-H1"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (4)..(4)
<223> /reemplace="Thr"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (6)..(6)
<223> /reemplace="Thr"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (7)..(7)
<223> /reemplace="Lys"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (8)..(8)
<223> /reemplace="Tyr"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(11)
<223> nota="Los residuos de la variante proporcionados en la secuencia no
tienen preferencia frente a aquellos que se encuentran en las
anotaciones de las posiciones de la variante"

<400> 133
Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser His Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 134
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - CDR-H3"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (12)..(12)
<223> /reemplace="Leu"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(14)
<223> nota="Los residuos de la variante proporcionados en la secuencia no
tienen preferencia frente a aquellos que se encuentran en las
anotaciones de las posiciones de la variante"
<400> 134
Ala Arg Gly Gly Arg Thr Thr Trp Ile Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - CDR-H2"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (6)..(6)
<223> /reemplace="Ile"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (13)..(13)
<223> /reemplace="Arg"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(17)
<223> nota="Los residuos de la variante proporcionados en la secuencia no
tienen preferencia frente a aquellos que se encuentran en las
anotaciones de las posiciones de la variante"

<400> 135
Ile Ile Asn Pro Ser Leu Gly Leu Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - CDR-H1"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (4)..(4)
<223> /reemplace="Pro" o "Arg"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (5)..(5)
<223> /reemplace="Ala" o "Glu"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (8)..(8)
<223> /reemplace="Ile"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(9)
<223> nota="Los residuos de la variante proporcionados en la secuencia no
tienen preferencia frente a aquellos que se encuentran en las
anotaciones de las posiciones de la variante"

<400> 136
Tyr Thr Phe Gly Asn Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
péptido sintético"

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Sintético - CDR-H2"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)..(1)
<223> /reemplace="Ile"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (12)..(12)
<223> /reemplace="Thr"

<220>
<221> VARIANTE
<222> (16)..(16)
<223> /reemplace="Arg"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(17)
<223> nota="Los residuos de la variante proporcionados en la secuencia no
tienen preferencia frente a aquellos que se encuentran en las
anotaciones de las posiciones de la variante"

<400> 137
Val Ile Asn Pro Ser Met Gly Ala Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 138
<211> 249
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<221> fuente
<223> /nota="mTIGIT2"

<400> 138
Met His Gly Trp Leu Leu Leu Val Trp Val Gln Gly Leu Ile Gln Ala
1 5 10 15

```
Ala Phe Leu Ala Thr Ala Ile Gly Ala Thr Ala Gly Thr Ile Asp Thr
            20                  25                  30

Lys Arg Asn Ile Ser Ala Glu Glu Gly Gly Ser Val Ile Leu Gln Cys
        35                  40                  45

His Phe Ser Ser Asp Thr Ala Glu Val Thr Gln Val Asp Trp Lys Gln
    50                  55                  60

Gln Asp Gln Leu Leu Ala Ile Tyr Ser Val Asp Leu Gly Trp His Val
65                  70                  75                  80

Ala Ser Val Phe Ser Asp Arg Val Val Pro Gly Pro Ser Leu Gly Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gln Ser Leu Thr Met Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Thr
            100                 105                 110

Tyr His Thr Tyr Pro Gly Gly Ile Tyr Lys Gly Arg Ile Phe Leu Lys
        115                 120                 125

Val Gln Glu Ser Ser Asp Asp Arg Asn Gly Leu Ala Gln Phe Gln Thr
    130                 135                 140

Ala Pro Leu Gly Gly Thr Met Ala Ala Val Leu Gly Leu Ile Cys Leu
145                 150                 155                 160

Met Val Thr Gly Val Thr Val Leu Ala Arg Lys Asp Lys Ser Ile Arg
                165                 170                 175

Met His Ser Ile Glu Ser Gly Leu Gly Arg Thr Glu Ala Glu Pro Gln
            180                 185                 190

Glu Trp Asn Leu Arg Ser Leu Ser Ser Pro Gly Ser Pro Val Gln Thr
        195                 200                 205

Gln Thr Ala Pro Ala Gly Pro Cys Gly Glu Gln Ala Glu Asp Asp Tyr
    210                 215                 220

Ala Asp Pro Gln Glu Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Glu
225                 230                 235                 240
```

Ser Phe Ile Ala Val Ser Lys Thr Gly
245

<210> 139
<211> 687
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<400> 139
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Ile Gly Gly Ile Tyr Glu Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala His Glu Arg Val Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala
100 105 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

```
145                 150                 155                 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
                165                 170                 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
            180                 185                 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
        195                 200                 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
    210                 215                 220

Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
225                 230                 235                 240

Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys
                245                 250                 255

Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly Leu Gly Trp Gly Trp Ile
            260                 265                 270

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly Ile Tyr Glu
        275                 280                 285

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
    290                 295                 300

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
305                 310                 315                 320

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala His Glu Arg Val Arg
                325                 330                 335

Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly His His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
            340                 345                 350

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        355                 360                 365
```

```
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    370                 375                 380

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
385                 390                 395                 400

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                405                 410                 415

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            420                 425                 430

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        435                 440                 445

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    450                 455                 460

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
465                 470                 475                 480

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                485                 490                 495

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            500                 505                 510

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        515                 520                 525

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    530                 535                 540

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
545                 550                 555                 560

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                565                 570                 575

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
```

```
            580                 585                 590

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        595                 600                 605

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    610                 615                 620

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
625                 630                 635                 640

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                645                 650                 655

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            660                 665                 670

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        675                 680                 685
```

<210> 140
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<400> 140

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Glu Tyr Ala Thr Pro Pro
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 141
<211> 454
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<400> 141

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Val
            20                  25                  30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Lys Asp Pro Gly Tyr Asp Ser Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Asn Tyr
            100                 105                 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
    130                 135                 140

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165                 170                 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
            180                 185                 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
        195                 200                 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
    210                 215                 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
```

```
225                 230                 235                 240

Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
        275                 280                 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305                 310                 315                 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
                325                 330                 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
            340                 345                 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
        355                 360                 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
    370                 375                 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385                 390                 395                 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
                405                 410                 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
            420                 425                 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
        435                 440                 445
```

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450

<210> 142
<211> 213
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<400> 142
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 143
<211> 457
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<400> 143
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Pro Gly Tyr Asp Ser Ser Arg Tyr Tyr Tyr Ser Asn Tyr

```
            100                 105                 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp
    130                 135                 140

Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly
                165                 170                 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr
        195                 200                 205

Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile
    210                 215                 220

Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro
225                 230                 235                 240

Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
                245                 250                 255

Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val
            260                 265                 270

Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe
        275                 280                 285

Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu
    290                 295                 300

Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His
305                 310                 315                 320
```

```
Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys
                325                 330                 335

Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser
            340                 345                 350

Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met
        355                 360                 365

Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro
    370                 375                 380

Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn
385                 390                 395                 400

Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met
                405                 410                 415

Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser
            420                 425                 430

Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr
        435                 440                 445

Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
    450                 455
```

<210> 144
<211> 213
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial:
polipéptido sintético"

<400> 144

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
    130                 135                 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
145                 150                 155                 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
                165                 170                 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
            180                 185                 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
        195                 200                 205

Asn Arg Asn Glu Cys
    210
```