INMUNGLOBULINAS CONJUGADAS CON LISINA

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud invoca prioridad de la Solicitud Provisional de Patente de los EEUU Nº: 62/348.410, presentada el 10 de junio, 2016, cuyos contenidos se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0002] La presente solicitud contiene un Listado de secuencias presentada con la presente, y que se incorpora aquí por completo a modo de referencia.

CAMPO TÉCNICO

[0003] En la presente se proveen inmunoglobulinas conjugadas con lisina y métodos para crear las mismas.

ARTE ANTERIOR

[0004] La utilidad de los anticuerpos monoclonales abarca desde la investigación básica hasta aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico. La capacidad para conjugar anticuerpos a agentes funcionales extiende aún más su funcionalidad. La elaboración de anticuerpos conjugados habitualmente comprende la conjugación de un conector, fármaco u otro agente funcional con residuos reactivos de lisina cisteína en las cadenas pesada (HC) y liviana (LC) de un anticuerpo monoclonal (mAb). Véase Deonarain, *et al.*, "Emerging formats for next-generation antibody drug conjugates", *Expert Opinion in Drug Discovery* (2015), 10(5): 463-481. La conjugación con lisina típicamente esta mediada por una química basada en succinimida (NHS) o basada en isotiocianato. La conjugación basada en cisteína requiere una reducción parcial del anticuerpo para romper algunos de los enlaces disulfuro entre cadenas,

creando de esa manera cadenas laterales tiol libres. Los agentes funcionales que reaccionan con tiol pueden reaccionar luego con los grupos tiol libres en el anticuerpo para generar conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC). Ambos métodos dan como resultado la modificación de múltiples lisinas o cisteínas lo cual conduce a mezclas heterogéneas de ADC con una distribución de relaciones de fármaco a anticuerpo (DAR) y modificaciones de fármacos en posiciones aleatorias.

[0005] Un avance reciente para utilizar tecnologías de conjugación específicas del sitio como una manera para producir un producto ADC homogéneo con una DAR definida ha conducido a varios métodos que incluyen modificación de cisteínas no apareadas, incorporación de aminoácidos no naturales y modificación enzimática específica del sitio. Si bien estos métodos permiten producir productos homogéneos, cada uno presenta desventajas. La conjugación basada en cisteínas necesita un paso adicional para eliminar una cisteína protectora, glutatión o aún una cadena liviana de la cisteína no apareada. Véase, por ejemplo, Junutula, *et al.,* "Site-Specific Conjugation of a Cytotoxic Drug to an Antibody Improves Therapeutic Index", *Nature Biotechnology*, (2008) 26: 925-932; Chen, *et al.*, "Charge-based Analysis of Antibodies with Engineered Cysteines", MAbs (2009) 1(6): 563-571; Gomez, *et al.*, "Effect of temperature, pH, dissolved oxygen, and hydrolysate on the formation of triple light chain antibodies in cell culture", *Biotechnol Progress* (2010), 26: 1438-1445. Además, se ha demostrado que la inestabilidad en suero de la química basada en maleimida utilizada actualmente para los conjugados basados en cisteína genera preocupaciones en cuanto a la pérdida potencia o a la toxicidad fuera del blanco. Alley, *et al.*, "Contribution of Linker

Stability to the Activities of Anticancer Immunoconjugates", *Bioconjugate Chemistry* (2008) 19(3): 759-765; Shen, *et al.*, "Conjugation site modulates the *in vivo* stability and therapeutic activity of antibody-drug conjugates", *Nature Biotechnology* (2012) 30: 184-189. La incorporación de aminoácidos no naturales necesita la expresión ya sea en un sistema basado en células modificadas genética o libre de células. Hallam, *et al.*, "Unnatural Amino Acids in Novel Antibody Conjugates", *Future Med. Chem*. (2014) 6(11): 1309-1324. Además, la presencia de un aminoácido no natural podría desencadenar una respuesta inmunogénica en los pacientes. Sin embargo, las modificaciones enzimáticas específicas del sitio podrían utilizar potencialmente un aminoácido nativo, de tipo salvaje en la secuencia del anticuerpo, minimizando de esa manera la posibilidad de una inmunogenicidad. Además, los enlaces de postraducción formados típicamente por enzimas modificadoras de proteínas son muy estables.

[0006] La modificación enzimática de proteínas específica del sitio se ha explorado usando una familia de proteínas denominadas transglutaminasas que catalizan la formación de un enlace isopeptídico estable entre el grupo γ-carboxiamida (donante de acilo) de una glutamina y el grupo ε-amino (aceptor de acilo) de una lisina (véase la Figura 1) (véase, por ejemplo, Yokoyama, *et al.*, "Properties and Applications of Microbial Transglutaminase", *Appl. Microbiol. Biotech*., (2004) 64: 47-454; Strop, "Versatility of Microbial Transglutaminase", *Bioconjugate Chemistry*, (2014) 25(5): 855-862; Kieliszek *et al.,* "Microbial Transglutaminase and its Application in the Food Industry", *Folia Microbiol* (2014) 59: 241-250). Recientemente, varios grupos han explorado el uso de las transglutaminasas como un medio para producir ADC (véase, por

ejemplo, Josten *et al.,* “Use of Microbial Transglutaminase for the Enzymatic Biotinylation of Antibodies”, *J. Immunol Methods*, (2000) 240: 47-54; Mindt *et al.,* “Modification of Different IgG1 Antibodies via Glutamine and Lysine Using Bacterial and Human Tissue Transglutaminase”, *Bioconjugate Chemistry* (2008) 19(1): 271-278); Jeger, *et al.*, “Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase” *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. (2010) 49: 9995-9997; Strop *et al.,* “Location Matters: Site of Conjugation Modulates Stability and Pharmacokinetics of Antibody Drug Conjugates”, *Chem Biol* (2013) 20(2): 161-167; Dennler *et al.,* “Transglutaminase-Based Chemo-Enzymatic Conjugation Approach Yields Homogeneous Antibody-Drug Conjugates”, *Bioconjugate Chemistry* (2014) 25(3): 569-578; Siegmund, *et al.,* “Locked by Design: A Conformationally Constrained Transglutaminase Tag Enables Efficient Site-Specific Conjugation”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. (2015) 54(45): 13420-13424). Las transglutaminasas están presentes en organismos que varían en un rango desde bacterias hasta seres humanos que están relacionadas estructural y funcionalmente, aún así, cada una está involucrada en procesos celulares específicos. Se ha utilizado ampliamente una transglutaminasa microbiana (transglutaminasa microbiana) aislada de la bacteria *Streptomyces mobaraensis* en toda la industria alimenticia para entrecruzar proteínas entre sí para diversas aplicaciones. Además de su bajo costo de manufacturación, es una técnica de conjugación atractiva debido a su capacidad para funcionar bajo un amplio rango de condiciones de pH, sales y temperatura.

[0007] A pesar de más de dos décadas de investigación, no se ha podido definir claramente la especificidad de sustrato de la transglutaminasa

microbiana. En general, suelen ser preferidas las glutaminas o lisinas sobre bucles expuestos con residuos hidrofóbicos o de carga positiva adyacentes. Véase, Taguchi *et al.,* "Substrate specificity analysis of microbial transglutaminase using proteinaceous protease inhibitors as natural model substrates", *J. Biochem*., (2000) 128: 415-425; Sugimura *et al.,* "Identification of preferred substrate sequences of microbial transglutaminase from Streptomyces mobaraensis using a phage-displayed peptide library", *Arch. Biochem. Biophys*., (2008) 477: 379-383; Tagami *et al.,* "Substrate specificity of microbial transglutaminase as revealed by three-dimensional docking simulation and mutagenesis", *Protein Eng. Des. Sel*., (2009) 22: 747-752. Se ha encontrado que el contexto de la glutamina donante de acilo es más crítico que el de la lisina aceptora de acilo. Véase, por ejemplo, Ohtsuka *et al.,* "Substrate specificities of microbial transglutaminase for primary amines", *J. Agric. Food Chem*., (2000) 48: 6230-6233; Ohtsuka *et al.,* "Comparison of substrate specificities of transglutaminases using synthetic peptides as acyl donors", *Biosci. Biotechnol. Biochem*., (2000) 64: 2608-2613; Gundersen *et al.,* "Microbial transglutaminase displays broad acyl-aceptor substrate specificity", *Appl. Microbiol. Biotechnol*., (2013) 98: 219-230. En efecto, un sustrato donante de acilo mínimo requiere un grupo N-carboxibenciloxi (CBZ) N-terminal seguido por una glutamina y una glicina C-terminal (CBZ-L-glutaminilglicina o Z-Gln-Gly) mientras que el aceptor de acilo mínimo es amoníaco.

[0008] Debido a una menor especificidad por la amina aceptora de acilo de la transglutaminasa microbiana, hasta ahora la investigación se ha centrado fundamentalmente en la transamidación de los residuos glutamina del anticuerpo. Véase, Josten *et al.,* Mindt *et al.,* Jeger *et al.,* Strop *et al.,* Dennler

et al., y Siegmund *et al.*, a los cuales se hizo referencia antes. Contrario a un informe anterior (Josten et al., 2000) donde se describe la biotinilación mediada por mTGasa de un anticuerpo usando sustratos aceptores de acilo, varios grupos han demostrado recientemente poca o ninguna modificación por la mTGasa de anticuerpos de tipo salvaje con los mismos sustratos o sustratos similares. Estos datos confirmaron que a pesar de la abundancia de las glutaminas expuestas a solvente, ninguna estaba en el contexto apropiado como para ser transamidada por la mTGasa (Mindt et al., 2008; Jeger et al., 2010; Strop et al., 2013).

[0009] También se ha especulado que el uso de un sustrato basado en donantes de aminas para transamidar una lisina puede dar un producto de ADC heterogéneo debido a las múltiples lisinas reactivas sobre la superficie de una IgG (Josten et al., 2000; Jeger et al., 2010). La IgG humana está compuesta por un promedio de 80 lisinas, de los cuales se predice que un 80-90% están expuestas al solvente (Gautier *et al.,* "Lysine Conjugated Properties in Human IgGs Studied by Integrating High-Resolution Native Mass Spectrometry and Bottom-Up Proteomics", *Proteomics* (2015) 15(16): 2756-2765; no se muestran los datos), y el codón C-terminal de la IgG_1, IgG_2, IgG_3 y la IgG_4 es una lisina (Ellison *et al., DNA* (1981) 1: 11-18; Ellison *et al.,* ("Ellison *et al.,* 2"), *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, (1982) 79: 1984-1988; Ellison *et al., Nucleic Acid Res*., (1982) 10: 4071-4079). Sin embargo, la IgG derivada de suero carece de la lisina (Wang *et al., J. Immunol*. (1980) 125: 1048-1054; Edelman *et al., Proc Natl Acad. Sci. USA* (1969) 63: 78-85; Frangione *et al., Biochemistry* (1980) 19: 4304-4308; Pink *et al., Biochem. J*. (1970) 117: 33-47). Lo mismo se ha observado para la IgD (White *et al., Science* (1985) 228: 733-

737; Lin *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1981) 78: 504-508; Shinoda *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1981) 78: 785-789). La expresión recombinante de la IgG1 en células HEK293 y CHO también da como resultado una proteína que carece de la Lys447 C-terminal (Ellison *et al.*; Harris *et al., Eur. J. Biochem*. (1990) 194: 611-620; Harris, *J. Chromatogr. A* (1995) 705: 129-134; Dick *et al., Biotechnol. Bioeng*., (2008) 100: 1132-1143).

[0010] Hasta la fecha, los especialistas en el arte consideraron que el uso de un sustrato basado en un donante de amina para transamidar una lisina podría dar un producto ADC heterogéneo debido a la pluralidad de lisinas reactivas sobre la superficie de una IgG (Josten *et al.,* y Jeger *et al.*) y, por consiguiente, se ha desalentado el uso de un sustrato basado en un donante de amina para transamidar residuos lisina en las inmunoglobulinas.

[0011] Por lo tanto, existe la necesidad de modificaciones enzimáticas específicas del sitio de las inmunoglobulinas para crear conjugados que tengan un índice de conjugación predecible. Esto permitirá la creación de ADC con una DAR relativamente homóloga.

Listado de citas

Literatura que no es de patentes

[0012]

NPL 1: Deonarain, et al., "Emerging formats for next-generation antibody drug conjugates", Expert Opinion in Drug Discovery (2015), 10(5): 463-481

NPL 2: Junutula, et al., "Site-Specific Conjugation of a Cytotoxic Drug to an Antibody Improves Therapeutic Index", Nature Biotechnology, (2008) 26:925-932

NPL 3: Chen, et al., "Charge-based Analysis of Antibodies with Engineered Cysteines", MAbs (2009) 1(6): 563-571

NPL 4: Gomez, et al., "Effect of temperature, pH, dissolved oxygen, and hydrolysate on the formation of triple light chain antibodies in cell culture" Biotechnol Progress (2010), 26: 1438-1445

NPL 5: Alley, et al., "Contribution of Linker Stability to the Activities of Anticancer Immunoconjugates", Bioconjugate Chemistry (2008) 19(3): 759-765

NPL 6: Shen, et al., "Conjugation site modulates the in vivo stability and therapeutic activity of antibody-drug conjugates", Nature Biotechnology (2012) 30: 184-189

NPL 7: Hallam, et al., "Unnatural Amino Acids in Novel Antibody Conjugates", Future Med. Chem. (2014) 6(11): 1309-1324

NPL 8: Yokoyama, et al., "Properties and Applications of Microbial Transglutaminase", Appl. Microbiol. Biotech. (2004) 64: 47-454

NPL 9: Strop, "Versatility of Microbial Transglutaminase", Bioconjugate Chemistry, (2014) 25(5): 855-862

NPL 10: Kieliszek et al., "Microbial Transglutaminase and its Application in the Food Industry", Folia Microbiol (2014) 59:241-250

NPL 11: Josten et al., "Use of Microbial Transglutaminase for the Enzymatic Biotinylation of Antibodies", J. Immunol Methods, (2000) 240:47-54

NPL 12: Mindt et al., "Modification of Different IgG1 Antibodies via Glutamine and Lysine Using Bacterial and Human Tissue Transglutaminase", Bioconjugate Chemistry (2008) 19(1): 271-278

NPL 13: Jeger, et al., "Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase" Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (2010) 49: 9995-9997

NPL 14: Strop et al., "Location Matters: Site of Conjugation Modulates Stability

and Pharmacokinetics of Antibody Drug Conjugates", Chem Biol (2013) 20(2):161-167

NPL 15: Dennler et al., "Transglutaminase-Based Chemo-Enzymatic Conjugation Approach Yields Homogeneous Antibody-Drug Conjugates", Bioconjugate Chemistry (2014) 25(3): 569-578

NPL 16: Siegmund, et al., "Locked by Design: A Conformationally Constrained Transglutaminase Tag Enables Efficient Site-Specific Conjugation", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (2015) 54(45):13420-13424

NPL 17: Taguchi et al., "Substrate specificity analysis of microbial transglutaminase using proteinaceous protease inhibitors as natural model substrates", J. Biochem. (2000) 128:415-425

NPL 18: Sugimura et al., "Identification of preferred substrate sequences of microbial transglutaminase from Streptomyces mobaraensis using a phage-displayed peptide library", Arch. Biochem. Biophys. (2008) 477:379-383

NPL 19: Tagami et al., "Substrate specificity of microbial transglutaminase as revealed by three-dimensional docking simulation and mutagenesis", Protein Eng. Des. Sel. (2009) 22:747-752

NPL 20: Ohtsuka et al., "Substrate specificities of microbial transglutaminase for primary amines", J. Agric. Food Chem. (2000) 48: 6230-6233

NPL 21: Ohtsuka et al., "Comparison of substrate specificities of transglutaminases using synthetic peptides as acyl donors", Biosci. Biotechnol. Biochem. (2000) 64:2608-2613

NPL 22: Gundersen et al., "Microbial transglutaminase displays broad acyl-acceptor substrate specificity", Appl. Microbiol. Biotechnol. (2013) 98:219-230

NPL 23: Gautier et al., "Lysine Conjugated Properties in Human IgGs Studied by Integrating High-Resolution Native Mass Spectrometry and Bottom-Up Proteomics",

Proteomics (2015) 15(16):2756-2765

NPL 24: Ellison et al., DNA (1981) 1:11-18

NPL 25: Ellison et al.. ("Ellison et al.. 2"), Proc. Nat. Acad. Sci. USA, (1982) 79:1984-1988

NPL 26: Ellison et al., Nucleic Acid Res. (1982) 10:4071-4079

NPL 27: Wang et al., J. Immunol. (1980) 125:1048-1054

NPL 28: Edelman et al., Proc Natl Acad. Sci. USA (1969) 63:78-85

NPL 29: Frangione et al., Biochemistry (1980) 19:4304-4308

NPL 30: Pink et al., Biochem. J. (1970) 117:33-47

NPL 31: White et al., Science (1985) 228:733-737

NPL 32: Lin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1981) 78:504-508

NPL 33: Shinoda et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1981) 78:785-789

NPL 34: Harris et al., Eur. J. Biochem. (1990) 194:611-620

NPL 35: Harris, J. Chromatogr. A (1995) 705:129-134

NPL 36: Dick et al., Biotechnol. Bioeng. (2008) 100:1132-1143

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Solución al problema

[0013] La presente invención sorprendentemente divulga que, aunque no se observó una modificación de las lisinas de inmunoglobulinas de tipo salvaje por una transglutaminasa microbiana, cuando se introdujo un residuo lisina modificado en la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, la transglutaminasa microbiana pudo utilizar el residuo lisina modificado como un aceptor de acilo. Sorprendentemente, la conjugación del residuo lisina modificado usando una transglutaminasa microbiana condujo a la incorporación específica del sitio y predecible de agentes funcionales

conjugados. Además, la manipulación de residuos lisinas introduciéndolos en la región constante tiene una amplia aplicabilidad para cualquier inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, independientemente de sus regiones variables y especificidad de unión.

[0014] En un aspecto, en la presente se divulga un método para generar una inmunoglobulina conjugada, donde dicho método comprende poner una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, en contacto con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo y en donde la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende un residuo lisina modificado, en donde el residuo lisina modificado es un residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina, y en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo sobre el agente funcional, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada.

[0015] En otro aspecto, en la presente se divulga un método para generar una inmunoglobulina conjugada, donde dicho método comprende i) poner una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, en contacto con una transglutaminasa microbiana y un sustrato donante de acilo, en donde la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende un residuo lisina modificado y en donde el residuo lisina modificado es un residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha

mutado en un residuo lisina, y en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo, en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, y ii) conjugar un agente funcional con el grupo reactivo del sustrato donante de acilo, en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena pesada. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante de la cadena pesada. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena liviana. En otra forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante de la cadena liviana. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena liviana kappa. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante kappa de la cadena liviana. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena liviana lambda. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante lambda de la cadena liviana. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región variable. En una forma de realización, el residuo lisina modificado no está presente en una región variable.

[0016] En una forma de realización, el grupo reactivo del sustrato donante de acilo se conjuga con el agente funcional mediante química click.

[0017] En una forma de realización, el residuo de aminoácido natural

que se ha mutado en un residuo lisina se selecciona del grupo que consiste en: Treonina 135 (T135K), Serina 136 (S136K), Leucina 193 (L193K), Ácido aspártico 221 (D221K), Treonina 223 (T223K), Histidina 224 (H224K), Treonina 225 (T225K), Metionina 252 (M252K), Asparagina 297 (N297K) o Prolina 445 (P445K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, Leucina 201 (L201K) o Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, o Ácido glutámico 213 (E213K) sobre una cadena liviana lambda de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, la cadena pesada (antes de la mutación) comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra como la SEQ ID N°: 18. En otra forma de realización, la cadena liviana kappa (antes de la mutación) comprende una secuencia de aminoácidos que se muestra como la SEQ ID N°: 19. En otra forma de realización, la cadena liviana lambda (antes de la mutación) comprende una secuencia que se muestra como la SEQ ID N°: 20.

[0018] En una forma de realización, la cadena pesada comprende además un residuo de aminoácido que se ha agregado por su extremo C-terminal en la posición 448, y en donde dicho residuo de aminoácido no es prolina o un residuo de aminoácido ácido. En una forma de realización adicional, el residuo de aminoácido que se ha agregado al extremo C-terminal en la posición 448 es leucina.

[0019] En una forma de realización, la inserción del residuo lisina es de un residuo lisina que se ha insertado entre la Serina 191 y la Serina 192 o entre la Serina 192 y la Leucina 193 sobre una cadena pesada de la

inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0020] En una forma de realización, la inmunoglobulina es un fragmento de unión al antígeno (Fab'), y en donde el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina se selecciona del grupo que consiste en: Ácido aspártico 221 (D221K), Treonina 223 (T223K), Histidina 224 (H224K), Treonina 225 (T225K), Prolina 228 (P228K), Prolina 230 (P230K) y Ácido glutámico 233 (E233K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma. En otra forma de realización, el Fab' comprende toda la región bisagra. En otra forma de realización, el Fab' comprende una región bisagra truncada.

[0021] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende además un segundo residuo lisina modificado, en donde el segundo residuo lisina modificado es un segundo residuo lisina insertado o un segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, y en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el segundo residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo. En otra forma de realización, el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Serina 136 (S136K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma. En otra forma de realización, el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Treonina 135 (T135K) sobre una

cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es leucina 201 (L201K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma. En aún otra forma de realización, el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Treonina 135 (T135K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización adicional, la cadena pesada comprende además un residuo de aminoácido que se ha agregado por su extremo C-terminal en la posición 448, y en donde dicho residuo de aminoácido no es prolina o un residuo de aminoácido ácido. En un aspecto adicional, el residuo de aminoácido que se ha agregado al extremo C-terminal en la posición 448 es leucina.

[0022] En una forma de realización, la inmunoglobulina comprende además un tercer residuo lisina modificado, en donde el tercer residuo lisina modificado es un tercer residuo lisina insertado o un tercer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, y en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el tercer residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo. En una forma de realización, el primer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Serina 136 (S136K) sobre una cadena pesada de la

inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es Asparagina 297 (N297K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y el tercer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el tercer residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0023] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende además un cuarto residuo lisina modificado, en donde el cuarto residuo lisina modificado es un cuarto residuo lisina insertado o un cuarto residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, y en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el cuarto residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo. En otra forma de realización, el primer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Serina 136 (S136K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es Asparagina 297 (N297K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, el tercer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el tercer residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y el cuarto residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un cuarto residuo lisina modificado es Prolina 445 (P445K) sobre una cadena pesada de la

inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0024] En una forma de realización, el residuo de aminoácido después del residuo lisina modificado no es prolina o un residuo de aminoácido ácido. En otra forma de realización, el residuo de aminoácido antes del residuo lisina modificado no es un residuo de aminoácido ácido. En otra forma de realización, la mutación del residuo de aminoácido después del residuo lisina modificado en cualquier aminoácido distinto de prolina o un residuo de aminoácido ácido y la mutación del residuo de aminoácido antes del residuo lisina modificado en cualquier aminoácido distinto de un residuo de aminoácido ácido, proporciona la secuencia óptima para un sitio aceptor de acilo lisina modificado.

[0025] En una forma de realización, el residuo de aminoácido antes del residuo lisina modificado un residuo de aminoácido insertado no ácido, o un residuo de aminoácido ácido natural que se ha mutado en un residuo de aminoácido no ácido. En una forma de realización, el residuo de aminoácido después del residuo lisina modificado es un residuo de aminoácido insertado, en donde el residuo de aminoácido insertado es un residuo de aminoácido insertado no ácido y un residuo insertado que no es prolina, o un residuo de aminoácido ácido natural o un residuo prolina natural, que se ha mutado en un residuo de aminoácido no ácido y un residuo que no es prolina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido no ácido es lisina, arginina, histidina, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, prolina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptofano. En una forma de realización, el residuo de aminoácido no ácido insertado es una inserción de lisina, arginina, histidina, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, prolina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina,

fenilalanina, tirosina o triptofano. En una forma de realización, el aminoácido no ácido y el residuo que no es prolina es lisina, arginina, histidina, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptofano. En una forma de realización, el residuo de aminoácido ácido natural es ácido aspártico o ácido glutámico.

[0026] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende una cadena pesada que comprende además por lo menos un residuo de aminoácido que se ha agregado por su extremo C-terminal en la posición 448, y en donde dicho por lo menos un residuo de aminoácido no es prolina o un residuo de aminoácido ácido. En una forma de realización adicional, dicho por lo menos un residuo de aminoácido que se ha agregado al extremo C-terminal en la posición 448 es leucina.

[0027] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende una cadena liviana que comprende una inserción de uno a cuatro aminoácidos adicionales después de la cisteína 214, en donde la inserción del residuo lisina es un residuo lisina que se ha insertado después de dichos uno a cuatro aminoácidos adicionales, y en donde se ha insertado un residuo leucina después del residuo lisina. En una forma de realización adicional, la inserción de uno a cuatro aminoácidos adicionales después de la cisteína 214, el residuo lisina que se ha insertado después de dichos uno a cuatro aminoácidos adicionales y el residuo leucina que se ha insertado después del residuo lisina comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: GKL, GGKL, GGSKL y GGSGKL. En

una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende una cadena liviana que comprende una inserción de la secuencia GGSGKL después de la cisteína 214.

[0028] En una forma de realización, el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (I) o (II):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(Y) (I)

(Y)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (II)

[0029] en donde Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido; Gln es un residuo de aminoácido glutamina; cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido; m es un número entero entre 0 y 5; n es un número entero entre 0 y 5; e Y es un agente funcional.

[0030] En una forma de realización, el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), y en donde Z es un grupo CBZ; en donde L es una unidad de polietilenglicol (PEG) (-O($(CH_2)_2$)-), etilamina (-NH($(CH_2)_2$)-) o propilamina (-NH($(CH_2)_3$)-); y en donde n es 0, 1, 2 ó 3. En una forma de realización, L es una unidad de polietilenglicol (PEG). En otra forma de realización, L comprende uno o más aminoácidos y una unidad de polietilenglicol (PEG). En otra forma de realización, el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), en donde Z es un grupo CBZ y en donde L es un

aminoácido. En una forma de realización, L es Gly; m es 1; y n es 1. En otra forma de realización, el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (II), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 2, 3 ó 4; y por lo menos un grupo L es Gly; y por lo menos un grupo L es una unidad de PEG. En una forma de realización adicional, el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (II), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 4; un grupo L es Gly y los tres grupos L remanentes son cada uno unidades de PEG. En otra forma de realización, el agente funcional Y es auristatina F.

[0031] En una forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (III) o (IV):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(X) (III)

(X)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (IV)

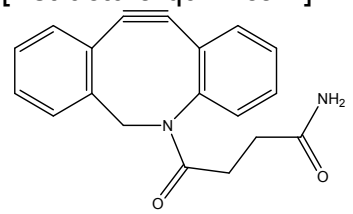
en donde Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido; Gln es un residuo de aminoácido glutamina; cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido; m es un número entero entre 0 y 5; n es un número entero entre 0 y 5; y X es un grupo reactivo.

[0032] En una forma de realización, L es una unidad de polietilenglicol (PEG). En otra forma de realización, cuando n es 2-5, por lo menos un grupo L comprende uno o más aminoácidos y otro L es una unidad de polietilenglicol

(PEG). En una forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), y en donde Z es un grupo CBZ; en donde L es una unidad de polietilenglicol (PEG) (-O((CH_2)$_2$)-), etilamina (-NH((CH_2)$_2$)-) o propilamina (-NH((CH_2)$_3$)-); y en donde n es 0, 1, 2 ó 3. En otra forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), en donde Z es un grupo CBZ, y en donde L es un aminoácido. En una forma de realización, L es Gly; n es 1; y m es 1. En otra forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (IV), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un grupo L es Gly.

[0033] En una forma de realización, X es un grupo reactivo seleccionado del grupo que consiste en (1R,8S,9s)-biciclo[6,1,0]non-4-en-9-ilmetanol (BCN),

[Estructura química 1]



(dibenzociclootina; DBCO), trans-cicloocteno (TCO), azido (N_3), alquino, tetrazinmetilciclopropeno, norborneno, hidrazida/hidrazina y aldehído.

[0034] En una forma de realización, el agente terapéutico es un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo, un agente quimioterapéutico, un agente farmacéutico, un agente radioactivo, un agente citotóxico, un antibiótico, una molécula pequeña, un ácido nucleico o un polipéptido. En otra forma de realización, el agente de diagnóstico es un fluoróforo, un colorante fluorescente, un radionúclido o una enzima.

[0035] En una forma de realización, la transglutaminasa microbiana es

de *Streptomyces mobaraensis*.

[0036] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es una inmunoglobulina IgG_1, o una porción de unión al antígeno de la misma. En otra forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es una inmunoglobulina IgG_2, IgG_3 o IgG_4, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, la inmunoglobulina es una inmunoglobulina IgA_1, IgA_2 o IgM. En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es una inmunoglobulina IgD o IgE, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0037] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es una inmunoglobulina humana, o una porción de unión al antígeno de la misma, o una inmunoglobulina humanizada, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es una inmunoglobulina quimérica o una inmunoglobulina no humana, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0038] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas. En una forma de realización, no hay un entrecruzamiento intramolecular, es decir, no hay uno o más enlaces disulfuro, entre las dos cadenas pesadas de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0039] En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la

misma, es de entre 1:1 y 200:1 o entre 1:1 y 100:1.

[0040] En otro aspecto, en la presente se describe una inmunoglobulina conjugada que comprende una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y un agente funcional, en donde la inmunoglobulina comprende un residuo lisina modificado y en donde el residuo lisina modificado es un residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, el agente funcional comprende un sustrato donante de acilo, en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina, y el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, en donde el residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, está conjugado con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo del agente funcional. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena pesada. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante de la cadena pesada. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena liviana. En otra forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante de la cadena liviana. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena liviana kappa. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante kappa de la cadena liviana. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena liviana lambda. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante lambda de la cadena liviana. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región

variable. En una forma de realización, el residuo lisina modificado no está presente en una región variable.

[0041] En otro aspecto, en la presente se describe una inmunoglobulina conjugada que comprende una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y un agente funcional, en donde la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende un residuo lisina modificado y en donde el residuo lisina modificado es un residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, donde el residuo lisina modificado está conjugado con un residuo glutamina sobre un sustrato donante de acilo, en donde el sustrato donante de acilo comprende además un grupo reactivo, donde dicho grupo reactivo está conjugado con un agente funcional, en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena pesada. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante de la cadena pesada. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena liviana. En otra forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante de la cadena liviana. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena liviana kappa. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante kappa de la cadena liviana. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una cadena liviana lambda. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está presente en una región constante lambda de la cadena liviana. En una forma de realización, el residuo lisina modificado está

presente en una región variable. En una forma de realización, el residuo lisina modificado no está presente en una región variable.

[0042] En una forma de realización, el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina se selecciona del grupo que consiste en: Treonina 135 (T135K), Serina 136 (S136K), Leucina 193 (L193K), Ácido aspártico 221 (D221K), Treonina 223 (T223K), Histidina 224 (H224K), Treonina 225 (T225K), Metionina 252 (M252K), Asparagina 297 (N297K) o Prolina 445 (P445K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, Leucina 201 (L201K) o Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, o Ácido glutámico 213 (E213K) sobre una cadena liviana lambda de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, la cadena pesada (antes de la mutación) comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 18. En una forma de realización, la cadena liviana kappa (antes de la mutación) comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 19. En una forma de realización, la cadena liviana lambda (antes de la mutación) comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N°: 20.

[0043] En una forma de realización, la cadena pesada comprende además un residuo de aminoácido que se ha agregado por su extremo C-terminal en la posición 448, y en donde dicho residuo de aminoácido no es prolina o un residuo de aminoácido ácido. En una forma de realización adicional, dicho por lo menos un residuo de aminoácido que se ha agregado al extremo C-terminal en la posición 448 es leucina.

[0044] En otra forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción

de unión al antígeno de la misma, comprende una cadena liviana que comprende por lo menos un residuo de aminoácido que se ha agregado al extremo C-terminal después de la posición 214, en donde dicho por lo menos un residuo de aminoácido es GGSGKL (glicina glicina serina glicina lisina leucina). En otra forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende una cadena liviana que comprende además por lo menos un residuo de aminoácido que se ha agregado al extremo C-terminal después de la posición 214, en donde dicho por lo menos un residuo de aminoácido es GGSGKL. En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende una cadena liviana que comprende una inserción de la secuencia GGSGKL después de la cisteína 214.

[0045] En una forma de realización, la inserción del residuo lisina es de un residuo lisina que se ha insertado entre la Serina 191 y la Serina 192 o entre la Serina 192 y la Leucina 193 sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0046] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es un fragmento de unión al antígeno (Fab), y en donde el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina se selecciona del grupo que consiste en: Ácido aspártico 221 (D221K), Treonina 223 (T223K), Histidina 224 (H224K), Treonina 225 (T225K), Prolina 228 (P228K), Prolina 230 (P230K) y Ácido glutámico 233 (E233K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma. En otra forma de realización, el Fab comprende toda la región bisagra. En otra forma de realización, el Fab comprende una región bisagra truncada.

[0047] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende además un segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un segundo residuo lisina, y en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el segundo residuo lisina de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo. En otra forma de realización, el primer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina es Serina 136 (S136K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina es Serina 202 (S202K). En otra forma de realización, el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Treonina 135 (T135K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es leucina 201 (L201K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma. En aún otra forma de realización, el residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina modificado es Treonina 135 (T135K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina modificado es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0048] En una forma de realización adicional, la cadena pesada comprende además por lo menos un residuo de aminoácido que se ha

agregado por su extremo C-terminal en la posición 448, y en donde dicho por lo menos un residuo de aminoácido no es prolina o un residuo de aminoácido ácido. En una forma de realización, dicho por lo menos un residuo de aminoácido que se ha agregado al extremo C-terminal en la posición 448 es leucina.

[0049] En una forma de realización, la inmunoglobulina comprende además un tercer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un tercer residuo lisina, y en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el tercer residuo lisina de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo. En otra forma de realización, el primer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina es Serina 136 (S136K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina es Asparagina 297 (N297K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y el tercer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el tercer residuo lisina es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0050] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende además un cuarto residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un cuarto residuo lisina, y en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el cuarto residuo lisina de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo. En otra forma de realización, el

primer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el residuo lisina es Serina 136 (S136K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, el segundo residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el segundo residuo lisina es Asparagina 297 (N297K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, el tercer residuo de aminoácido natural que se ha mutado en el tercer residuo lisina es Serina 202 (S202K) sobre una cadena liviana kappa de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y el cuarto residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un cuarto residuo lisina es Prolina 445 (P445K) sobre una cadena pesada de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0051] En una forma de realización, el residuo de aminoácido después del residuo lisina modificado no es prolina o un residuo de aminoácido ácido. En otra forma de realización, el residuo de aminoácido antes del residuo lisina modificado no es un residuo de aminoácido ácido. En otra forma de realización, la mutación del residuo de aminoácido después del residuo lisina modificado en cualquier aminoácido distinto de prolina o un residuo de aminoácido ácido y la mutación del residuo de aminoácido antes del residuo lisina modificado en cualquier aminoácido distinto de un residuo de aminoácido ácido, proporciona la secuencia óptima para un sitio aceptor de acilo lisina modificado.

[0052] En una forma de realización, el residuo de aminoácido antes del residuo lisina modificado un residuo de aminoácido insertado no ácido, o un residuo de aminoácido ácido natural que se ha mutado en un residuo de aminoácido no ácido. En una forma de realización, el residuo de aminoácido después del residuo lisina modificado es un residuo de aminoácido insertado,

en donde el residuo de aminoácido insertado es un residuo de aminoácido no ácido y un residuo insertado que no es prolina, o un residuo de aminoácido ácido natural o un residuo prolina natural, que se ha mutado en un residuo de aminoácido no ácido y un residuo que no es prolina. En una forma de realización adicional, el residuo de aminoácido no ácido es lisina, arginina, histidina, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, prolina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptofano. En otra forma de realización adicional, el residuo de aminoácido no ácido insertado es una inserción de lisina, arginina, histidina, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, prolina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptofano. En aún otra forma de realización adicional, el aminoácido no ácido y el residuo que no es prolina es lisina, arginina, histidina, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptofano. En aún otra forma de realización adicional, el residuo de aminoácido ácido natural es ácido aspártico o ácido glutámico.

[0053] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende una cadena pesada que comprende además por lo menos un residuo de aminoácido que se ha agregado por su extremo C-terminal en la posición 448, y en donde dicho por lo menos un residuo de aminoácido no es prolina o un residuo de aminoácido ácido. En una forma de realización adicional, dicho por lo menos un residuo de aminoácido que se ha agregado al extremo C-terminal en la posición 448 es leucina.

[0054] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción

de unión al antígeno de la misma, comprende una cadena liviana que comprende una inserción de uno a cuatro aminoácidos adicionales después de la cisteína 214, en donde la inserción del residuo lisina es un residuo lisina que se ha insertado después de dichos uno a cuatro aminoácidos adicionales, y en donde se ha insertado un residuo leucina después del residuo lisina. En una forma de realización adicional, la inserción de uno a cuatro aminoácidos adicionales después de la cisteína 214, el residuo lisina que se ha insertado después dichos uno a cuatro aminoácidos adicionales y el residuo leucina que se ha insertado después del residuo lisina comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: GKL, GGKL, GGSKL, y GGSGKL.

[0055] En una forma de realización, el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (I) o (II):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(Y) (I)

(Y)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (II)

[0056] en donde Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido; Gln es un residuo de aminoácido glutamina; cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido; m es un número entero entre 0 y 5; n es un número entero entre 0 y 5; e Y es un agente funcional.

[0057] En una forma de realización, el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), y en

donde Z es un grupo CBZ; en donde L es una unidad de polietilenglicol (PEG) (-O($(CH_2)_2$)-), etilamina (-NH($(CH_2)_2$)-) o propilamina (-NH($(CH_2)_3$)-); y en donde n es 0, 1, 2 ó 3. En otra forma de realización, el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), en donde Z es un grupo CBZ y en donde L es un aminoácido. En una forma de realización, L es Gly; m es 1; y n es 1. En una forma de realización, el agente funcional que comprende el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (II), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un grupo L es Gly. En una forma de realización, L es una unidad de polietilenglicol (PEG). En otra forma de realización, L comprende uno o más aminoácidos y una unidad de polietilenglicol (PEG). En otra forma de realización, el agente funcional Y es auristatina F.

[0058] En una forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la Fórmula (III) o (IV):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(X) (III)

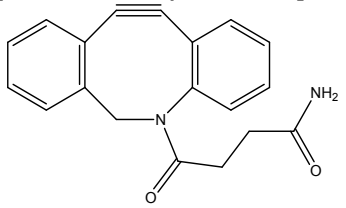
(X)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (IV)

[0059] en donde Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido; Gln es un residuo de aminoácido glutamina; cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido; m es un número entero entre 0 y 5; n es un número entero entre 0 y 5; y X es un grupo reactivo.

[0060] En una forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), y en donde Z es un grupo CBZ; en donde L es una unidad de polietilenglicol (PEG) (-O((CH_2)$_2$)-), etilamina (-NH((CH_2)$_2$)-) o propilamina (-NH((CH_2)$_3$)-); y en donde n es 0, 1, 2 ó 3. En otra forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), en donde Z es un grupo CBZ, y en donde L es un aminoácido. En una forma de realización, L es Gly; m es 1; y n es 1. En otra forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (IV), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un grupo L es Gly. En una forma de realización, L es una unidad de polietilenglicol (PEG). En otra forma de realización, cuando n es 2-5, entonces por lo menos un grupo L comprende uno o más aminoácidos y uno o más L comprenden una unidad de polietilenglicol (PEG).

[0061] En una forma de realización, X es un grupo reactivo seleccionado del grupo que consiste en (1R,8S,9s)-biciclo[6,1,0]non-4-en-9-ilmetanol (BCN),

[Estructura química 2]



(dibenzociclooctina; DBCO), trans-cicloocteno (TCO), azido (N_3), alquino, tetrazinmetilciclopropeno, norborneno, hidrazida/hidrazina y aldehído.

[0062] En una forma de realización, el agente terapéutico es un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo, un agente

quimioterapéutico, un agente farmacéutico, un agente radioactivo, un agente citotóxico, un antibiótico, una molécula pequeña, un ácido nucleico o un polipéptido. En otra forma de realización, el agente de diagnóstico es un fluoróforo, un colorante fluorescente, un radionúclido o una enzima.

[0063] En una forma de realización, la transglutaminasa microbiana es de *Streptomyces mobaraensis*.

[0064] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma es una inmunoglobulina IgG_1, o una porción de unión al antígeno de la misma. En otra forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es una inmunoglobulina IgG_2, IgG_3 o IgG_4, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es una inmunoglobulina IgA_1, IgA_2 o IgM, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es una inmunoglobulina IgD o IgE, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0065] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es una inmunoglobulina humana, o una porción de unión al antígeno de la misma, o una inmunoglobulina humanizada, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es una inmunoglobulina quimérica o una inmunoglobulina no humana, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0066] En una forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende dos cadenas pesadas y dos

cadenas livianas. En una forma de realización, no hay un entrecruzamiento intramolecular entre las dos cadenas pesadas de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0067] En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, es de entre 1:1 y 200:1 o entre 1:1 y 100:1.

[0068] En una forma de realización, el agente funcional es un anticuerpo, o una porción de unión al antígeno del mismo, y en donde la inmunoglobulina y el agente funcional se unen al mismo antígeno o se unen a antígenos diferentes.

[0069] En otro aspecto, en la presente se describe un ácido nucleico que codifica una inmunoglobulina conjugable. En otro aspecto, en la presente se describe un plásmido que comprende un ácido nucleico. En otra forma de realización, en la presente se describe una célula aislada que comprende un plásmido.

[0070] En otro aspecto, en la presente se describe una composición farmacéutica que comprende una inmunoglobulina conjugada y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0071] En un aspecto, en la presente se describe una inmunoglobulina conjugada producida mediante cualquiera de los métodos que se describen en la presente. En una forma de realización, el método además comprende un paso de purificar la inmunoglobulina conjugada con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo antes de conjugar el agente funcional con el grupo reactivo del sustrato donante de acilo. En una forma de realización, el paso de purificación comprende métodos basados en el tamaño, tales como

cromatografía o diafiltración. En otra forma de realización, el paso de purificación incluye una separación basada en la carga, tal como cromatografía de intercambio aniónico o de intercambio catiónico. En otra forma de realización, el paso de purificación comprende un paso basado en la afinidad, tal como cromatografía con la Proteína A o la Proteína G y cromatografía de interacción hidrofóbica (HIC).

[0072] El resumen, así como la siguiente descripción detallada, se comprenderá mejor si se lee junto con las figuras adjuntas. A los efectos de ilustrar los métodos, y las inmunoglobulinas conjugadas, divulgados en las figuras se muestran ejemplos de formas de realización; sin embargo, los métodos y las inmunoglobulinas conjugadas no se limitan a las formas de realización específicas divulgadas. En las Figuras:

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

[0073] [Fig. 1] En la Figura 1 se muestra una reacción de una transglutaminasa, en donde la transglutaminasa cataliza la formación de un enlace isopeptídico entre una glutamina donante de acilo y una lisina aceptora de acilo con liberación de una molécula de amoníaco.

[Fig. 2] En la Figura 2 se muestran las estructuras de ejemplos de sustratos donantes de acilo Z-Gln-Gly.

[Fig. 3] En la Figura 3 se muestran posibles rutas para sintetizar los ejemplos de sustratos donantes de acilo Z-Gln-Gly.

[Fig. 4] En las Figuras 4A, 4B y 4C se muestran lisinas expuestas al solvente (representación de varas) en las estructuras cristalinas Fab y Fc de la IgG_1 humanas; (Figura 4A) VH-CH1 y Vκ-Cκ de Fab, (Figura 4B) VH-CH1 y Vλ-Cλ de Fab y (Figura 4C) CH2 y CH3 de Fc que se

determinaron usando Discovery Studio 4.5 con un radio de sonda de 1,4 Å.

[Fig. 5] En las Figuras 5A, 5B, 5C, 5D, 5E y 5F, se muestra un análisis con ESI-MS de los anticuerpos en contacto con un donante de acilo y una transglutaminasa microbiana. Los anticuerpos se pusieron en contacto con un exceso molar 50X de Z-Gln-Gly-CAD-biotina y 1 U/ml de transglutaminasa microbiana durante la noche a 37 °C. Después de una digestión con IdeS y reducción, se determinaron las masas de LC, Fd y Fc mediante ESI-MS.

[Fig. 6] En la Figura 6 se muestran las secuencias de los dominios constantes kappa y lambda de la IgG_1 humana. Las lisinas del dominio constante expuestas al solvente basado en las estructuras cristalinas de 1FC1 (Fcγ), 4F3F (CH1 y Cκ) y 4HK0 (Cλ) están resaltadas; las lisinas en los bucles están subrayadas. Los dominios constantes se numeran de acuerdo con el sistema de numeración EU.

[Fig. 7-1] En las Figuras 7-1 y 7-2 se muestran los niveles de conjugación de los mAb de CH1 y de bisagra mutantes purificados seleccionados para la transamidación mediante incubación de mTGasa con Z-Gln-Gly-CAD-biotina durante la noche a 37 °C. Los mAb biotinilados se detectaron mediante un ELISA como se detalla en Materiales y Métodos y se analizaron las unidades fluorescentes relativas (RFU). Se analizaron las masas de HC y LC mediante ESI-MS (no se muestran los datos) y se determinó el porcentaje de conjugación.

[Fig. 7-2] En las Figuras 7-1 y 7-2 se muestran los niveles de conjugación de los mAb de CH1 y de bisagra mutantes purificados

seleccionados para la transamidación mediante incubación de mTGasa con Z-Gln-Gly-CAD-biotina durante la noche a 37 °C. Los mAb biotinilados se detectaron mediante un ELISA como se detalla en Materiales y Métodos y se analizaron las unidades fluorescentes relativas (RFU). Se analizaron las masas de HC y LC mediante ESI-MS (no se muestran los datos) y se determinó el porcentaje de conjugación.

[Fig. 8] En la Figura 8 se muestran los niveles de conjugación de los mAb de CH1, CH2, CH3 y bisagra mutantes identificados previamente por tener la eficacia de conjugación más alta. Los mAb se incubaron con Z-Gln-Gly-CAD-biotina y una mTGasa durante la noche a 37 °C. Las muestras se digirieron con IdeS, se redujeron y se analizaron mediante ESI-MS, y se determinó el porcentaje de conjugación con Z-Gln-Gly-CAD-biotina (Δmasa = 631 Da). La DAR se determinó dividiendo la Δmasa por la masa de Z-Gln-Gly-CAD-biotina

[Fig. 9] En la Figura 9 se muestra la eficacia de conjugación de los mAb con múltiples sitios aceptores de acilo con varios donantes de acilo. Los mAb se incubaron con Z-Gln-Gly-N3, Z-Gln-Gly-PEG2-BCN o Z-Gln-Gly-PEG2-AuF y mTGasa a 37 °C durante la noche. Las masas de las LC reducidas se analizaron mediante LC-MS (no se muestran los datos) y se determinó el porcentaje de conjugación con Z-Gln-Gly-CAD-biotina (Δmasa = 631 Da).

[Fig. 10] En la Figura 10 se muestra el alineamiento de isotipos de Fc de IgG. Las secuencias de aminoácidos primarias de los Fc de las IgG1, 2, 3 y 4 humanas se alinean y se resaltan las diferencias. Los residuos Met252, Asn297 y Pro445 de la IgG1 están indicados con una X.

[Fig. 11] En la Figura 11 se muestran Fab' con un aceptor de acilo que fueron conjugados con los sitios donantes de acilo Q295 y/o Q297 en el mAb mutante. El anticuerpo 01-N297Q se incubó con mutantes de lisina de Fab' y mTGasa durante la noche a 37 °C. Las muestras se redujeron y se analizaron mediante SDS-PAGE usando un gel de bis-Tris poliacrilamida al 4-12%. La masa del dímero FabCH1-HC es de aproximadamente 75 kDa y del trímero FabCH1-HC-FabCH1 es de aproximadamente 100 kDa.

[Fig. 12] En la Figura 12 se ilustran sitios aceptores de acilo modificado ubicado por todo el mAb. Las ubicaciones de residuos modificados con los sitios aceptores de acilo están resaltadas en (A) Fab (4F3F) HC y LC y (B) Fc (1FC1).

DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0074] Los métodos y las inmunoglobulinas conjugadas que se divulgan se comprenderán más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada junto con las figuras adjuntas, que forman parte de esta divulgación. Se comprenderá que los métodos y las inmunoglobulinas conjugadas que se divulgan no se limitan a las formas de realización específicas que se describen y/o muestran en la presente, y que la terminología usada en la presente sirve para describir las formas de realización particulares a modo de ejemplo solamente y no pretende limitar los métodos o inmunoglobulinas conjugadas reivindicadas.

[0075] A menos que específicamente se defina de otra manera, cualquier descripción de un posible mecanismo o modo de acción o razón de

mejora solamente se ofrece a efectos ilustrativos, y los métodos y las inmunoglobulinas conjugadas que se divulgan no se verán restringidos por la precisión o falta de la misma de cualquiera de dichos mecanismos o modos de acción o razones de mejora sugeridos.

[0076] En todo este texto, las descripciones se refieren a inmunoglobulinas conjugadas y a los métodos para generar las mismas. Cuando la divulgación describe o reivindica una característica o forma de realización asociada con una inmunoglobulina conjugada, dicha característica o forma de realización es igualmente aplicable a los métodos para generar las mismas. Asimismo, donde la divulgación describe o reivindica una característica o forma de realización asociada con un método para generar una inmunoglobulina conjugada, dicha característica o forma de realización es aplicable igualmente a la inmunoglobulina conjugada.

[0077] La referencia a un valor numérico particular incluye por lo menos dicho valor particular, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Cuando se expresa un rango de valores, otra forma de realización incluye entre dicho un valor particular y/o el otro valor particular. Además, la referencia a los valores definidos en rangos incluyen cada uno y todos los valores incluidos en dicho rango. Todos los rangos son inclusivos y combinables.

[0078] Cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del término "aproximadamente” precedente, se comprenderá que dicho valor específico constituye otra forma de realización.

[0079] Se podrá apreciar que algunas características de los métodos y las inmunoglobulinas conjugadas divulgadas se describen en la presente, a

efectos de una mayor claridad, en el contexto de formas de realización separadas, también se pueden proveer combinadas en una única forma de realización. Del mismo modo, varias características de los métodos e inmunoglobulinas conjugadas que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única forma de realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación.

[0080] Según se usa en la presente, las formas en singular “un”, “una”, “el” y “la ” incluyen las formas en plural.

[0081] En toda la Descripción y en las reivindicaciones se utilizarán diversos términos relacionados con los aspectos de la divulgación. Dichos términos tendrán el significado que habitualmente tienen en el arte, a menos que se indique lo contrario. Otros términos definidos específicamente se interpretarán de una manera coherente con las definiciones provistas en la presente.

[0082] El término “aproximadamente”, cuando se usa con referencia a rangos numéricos, valores de corte o valores específicos, se usa para indicar que los valores indicados pueden variar hasta tanto como un 10% con respecto al valor enumerado. Por consiguiente, el término “aproximadamente” se usa para abarcar variaciones de ± 10% o menos, variaciones de ± 5% o menos, variaciones de ± 1% o menos, variaciones de ± 0,5% o menos o variaciones de ± 0,1% o menos con respecto al valor especificado.

[0083] En general, el término "modificado" se refiere a la manipulación de moléculas de ácidos nucleicos o de polipéptidos con medios de síntesis (por ejemplo, mediante técnicas recombinantes, síntesis de péptidos *in vitro*, mediante acoplamiento enzimático o químico de péptidos, o mediante otros

métodos usados comúnmente en el arte).

[0084] Según se usa en la presente, el término “residuo de aminoácido modificado” se refiere a un residuo de aminoácido no natural en el contexto de una secuencia. Según se usa en la presente, el término “residuo de ácido nucleico modificado” se refiere a un residuo de ácido nucleico no natural en el contexto de una secuencia. Estos términos incluyen, por ejemplo, una secuencia de polipéptidos o una secuencia de ácidos nucleicos que comprende uno o más cambios de aminoácidos o de nucleótidos, incluyendo adiciones, supresiones o sustituciones, con relación a la correspondiente secuencia de polipéptidos natural o secuencia de ácidos nucleicos natural, en donde dichos cambios se introdujeron mediante técnicas de ADN recombinante. Por ejemplo, un “residuo lisina modificado” es un residuo lisina que no existe en la correspondiente secuencia de polipéptidos natural, o de tipo salvaje, y que se introdujo en el polipéptido, ya sea mediante mutación de un residuo de aminoácido existente o mediante la inserción de un residuo lisina, cuando se alinean secuencias de las versiones de tipo salvaje y modificadas. Un residuo de aminoácido modificado no es un residuo de aminoácido sintético. Por ejemplo, un residuo lisina modificado no es un residuo lisina sintético.

[0085] En una forma de realización, un “residuo de aminoácido modificado” es un residuo de aminoácido insertado. Por ejemplo, se puede insertar uno o más residuos de aminoácidos entre dos residuos de aminoácidos naturales. En otra forma de realización, un “residuo de aminoácido modificado” es un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo de aminoácido diferente. Por ejemplo, un residuo lisina modificado puede ser un residuo de aminoácido natural (por ejemplo, histidina, isoleucina, leucina,

metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, prolina, serina o tirosina) que ha sido mutado, por ejemplo, usando técnicas de recombinación de ADN, en un residuo lisina. Los especialistas en el arte pueden generar fácilmente una secuencia de polipéptidos modificados que es de utilidad de acuerdo con este aspecto de la invención. Las secuencias de polipéptidos modificados se pueden producir mediante cualquier medio, que incluye, por ejemplo, síntesis de péptidos, polipéptidos o proteínas.

[0086] Según se usa en la presente, el término "inserción" o "adición" se refiere a un cambio en una secuencia de aminoácidos o de nucleótidos que resulta en la adición de uno o más residuos de aminoácidos o nucleótidos, respectivamente, en comparación con la molécula natural (por ejemplo, la secuencia de tipo salvaje). La inserción o adición de uno o más residuos de aminoácidos puede tener lugar entre residuos de aminoácidos internos. Como alternativa, la inserción se puede efectuar por el extremo N-terminal de la secuencia de aminoácidos. Como alternativa, la inserción se puede efectuar por el extremo C-terminal de la secuencia de aminoácidos.

[0087] El término "aminoácido natural", "residuo de aminoácido natural", "aminoácido de origen natural" o "residuo de aminoácido de origen natural" se refiere a los aminoácidos naturales típicamente se encuentran en el contexto de una secuencia de polipéptidos de tipo salvaje. En otras palabras, un "aminoácido natural" no se ha mutado o cambiado de ninguna manera para que difiera del residuo de aminoácido presente en la secuencia parental, por ejemplo, la secuencia de origen natural. Un "aminoácido natural" incluye los aminoácidos en cualquier posición dentro de la secuencia de polipéptidos (por

ejemplo, residuos de aminoácidos internos) y también cualquier aminoácido en el extremo N-terminal o el extremo C-terminal de la secuencia de polipéptidos.

[0088] El término “sustrato donante de acilo” se refiere a un grupo que tiene un grupo acilo terminal. Preferiblemente, el “sustrato donante de acilo” comprende un residuo glutamina. Un sustrato donante de acilo puede contener opcionalmente otro grupo reactivo. En una primera forma de realización, el sustrato donante de acilo está conectado de manera covalente a un agente funcional. En una segunda forma de realización, el sustrato donante de acilo no está conectado a un agente funcional. En una forma de realización, el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo. En otra forma de realización, el sustrato donante de acilo comprende uno o más conectores, como se describirá con más detalle en la presente. En cualquiera de las formas de realización precedentes, opcionalmente hay un conector entre el sustrato donante de acilo y el agente funcional o entre el sustrato donante de acilo y el grupo reactivo.

[0089] El término "anticuerpo", según se usa en la presente, se refiere en un sentido general a cualquier molécula de inmunoglobulina (Ig) compuesta por cuatro cadenas de polipéptidos, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas livianas (L). El término “anticuerpo”, según se usa en la presente, también se refiere a cualquier porción de unión al antígeno, mutante, variante o derivado de una molécula de inmunoglobulina, que retiene las características esenciales de unión al epitope de una molécula de Ig. Estos formatos de anticuerpos mutantes, variantes o derivados son conocidos en la técnica y en la presente se describirán formas de realización no limitantes de los mismos. En una forma de realización, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado. En otra forma de

realización, el anticuerpo es un anticuerpo humano. En otra forma de realización, el anticuerpo es un anticuerpo quimérico. En otra forma de realización, el anticuerpo es un anticuerpo no humano.

[0090] En un anticuerpo completo, cada cadena pesada está compuesta por una región variable de la cadena pesada (abreviada como HCVR o VH en la presente) y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está compuesta por tres dominios: CH1, CH2 y CH3. Cada cadena liviana está compuesta por una región variable de la cadena liviana (abreviada como LCVR o VL en la presente) y una región constante de la cadena liviana. La región constante de la cadena liviana consiste en un dominio CL. Las regiones VH y VL pueden dividirse además en regiones hipervariables, conocidas como regiones de determinación de la complementariedad (CDR), y separadas por regiones conservadas conocidas como regiones de marco de trabajo (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las moléculas de inmunoglobulina pueden ser de cualquier tipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (por ejemplo, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 e IgA_2) o subclase.

[0091] El término “porción de unión al antígeno” de un anticuerpo (o simplemente “porción de anticuerpo"), tal como se usa en la presente, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retiene la capacidad de unirse específicamente a un antígeno. Se ha demostrado que la función de unión al antígeno de un anticuerpo puede ser llevada a cabo por fragmentos de un anticuerpo completo. Estas formas de realización de anticuerpos también

pueden tener formatos biespecíficos, de especificidad doble o multiespecíficos, es decir, pueden unirse específicamente a dos o más antígenos diferentes. Los ejemplos de fragmentos de unión que abarca el término "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento Fab', un Fab que contiene una región bisagra que no está unido mediante un disulfuro ya sea mediante una reducción suave o por mutación o supresión de cisteínas; (iii) un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos entre sí por medio de un puente disulfuro en la región de bisagra; (iv) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (v) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (vi) un fragmento dAb (Ward *et al.,* (1989) Nature 341: 544-546, Winter *et al.,* publicación PCT WO 90/05144 A1 incorporada en la presente a modo de referencia), que comprende un solo dominio variable; y (vii) una región determinante de complementariedad (CDR) aislada. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, a saber, VL y VH, están codificados por genes separados, pueden conectarse uno con otro usando un conector sintético que les permita prepararlos como una sola cadena de proteína, donde las regiones VL y VH se apareen para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena simple (scFv); véanse, por ejemplo, Bird *et al.,* (1988) *Science* 242: 423-426; y Huston *et al.,* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5879-5883). Dichos anticuerpos de cadena simple también se consideran dentro del término "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo. También se incluyen otras formas de anticuerpos, tales como los anticuerpos bivalentes o *diabodies*. Los diabodies son anticuerpos bivalentes y biespecíficos donde

los dominios VH y VL se expresan en una sola cadena de polipéptido, pero usando un conector que es demasiado corto para que los dos dominios se combinen en la misma cadena, que lo que se fuerza el apareamiento de dichos dominios con dominios complementarios de una cadena diferente y la formación de dos sitios de unión al antígeno (véanse, por ejemplo, Holliger, P., *et al.,* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci*. USA, 90: 6444-6448; Poljak, R. J., et al., (1994) *Structure* 2: 1121-1123). Estas porciones de unión a anticuerpos son conocidas en el arte (Kontermann y Dubel eds., *Antibody Engineering* (2001) Springer-Verlag; Nueva York; 790 páginas (ISBN 3-540-41354-5).

[0092] Un “aminoácido ácido” se refiere a un aminoácido que presenta una carga negativa a pH fisiológico. Los aminoácidos ácidos codificados genéticamente incluyen ácido aspártico (Asp; D) y ácido glutámico (Glu; E).

[0093] Un “aminoácido no ácido” se refiere a un aminoácido que no es un aminoácido ácido. Los aminoácidos no ácidos incluyen arginina (Arg; R), histidina (His; H), lisina (Lys; K), serina (Ser; S); treonina (Thr; T), asparagina (Asn; N), glutamina (Gln; Q), cisteína (Cys; C), glicina (Gly; G), prolina (Pro; P), alanina (Ala; A), valina (Val; V); isoleucina (Ile; I), leucina (Leu; L), metionina (Met; M), fenilalanina (Phe; F), tirosina (Tyr; Y) y triptofano (Trp; W).

[0094] Un “aminoácido básico” se refiere a un aminoácido que presenta una carga positiva a pH fisiológico. Los aminoácidos básicos codificados genéticamente incluyen histidina (His; H), lisina (Lys, K) y arginina (Arg; R).

[0095] Según se usa en la presente, el término “muestra biológica” se refiere a una muestra obtenida de un sujeto, que incluye una muestra de un tejido o fluido de origen biológico obtenido *in vivo* o *in vitro*. Dichas muestras

pueden comprender, pero en un sentido no taxativo, un fluido corporal (por ejemplo, sangre, plasma sanguíneo, suero, leche, fluido espinal, ascites u orina), órganos, tejidos, fracciones y células aisladas de mamíferos incluyendo seres humanos. Las muestras biológicas también pueden incluir secciones de la muestra biológica que incluye tejidos (por ejemplo, porciones de secciones de un órgano o tejido). Las muestras biológicas también pueden incluir extractos de una muestra biológica, por ejemplo, un antígeno de un fluido biológico (por ejemplo, sangre u orina).

[0096] El término "química click" se refiere a reacciones particulares para la síntesis y/o conjugación de proteínas que son de alto rendimiento, muy selectivas, confiables y limpias. Véase, por ejemplo, King *et al.,* "Developments in the Field of Bioorthagonal Bond Forming Reactions – Past and Present Trends", *Bioconjug. Chem*., (2014) 25(5): 825-839; McKay et al., "Click Chemistry in Complex Mixtures: Bioorthagonal Bioconjugation", *Chem. Biol*., (2014) 21(9): 1075-1101.

[0097] El término "quimerizado", "quimérico", "anticuerpo quimérico" y términos similares se refieren a una inmunoglobulina que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena liviana, es decir, una región de unión al antígeno, de una fuente o especie y por lo menos una porción de una región constante de la cadena pesada y una región constante de la cadena liviana derivadas de una fuente o especie diferente. Estas porciones se pueden unir químicamente mediante técnicas convencionales (por ejemplo, síntesis) o se pueden preparar como un polipéptido contiguo usando técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, se puede expresar ADN que codifica las porciones de proteínas del anticuerpo

quimérico para producir una cadena de polipéptidos contiguos). Otras formas de “inmunoglobulinas quiméricas” que abarca la presente divulgación son aquellas en donde se ha modificado o cambiado la clase o subclase con respecto a la inmunoglobulina original (también denominadas “inmunoglobulinas de cambio de clase”). En toda la divulgación, las inmunoglobulinas quiméricas se denominan “xi.” En la presente, una “inmunoglobulina quimérica” y términos similares se refieren a la secuencia de la inmunoglobulina antes que al proceso usado para generar el anticuerpo.

[0098] Según se usa en la presente, un “agente funcional” se refiere a un agente que presenta propiedades terapéuticas, de diagnóstico u otras propiedades funcionales. En una forma de realización, un agente funcional puede ser un agente terapéutico. En otra forma de realización, un agente funcional puede ser un agente de diagnóstico. Los agentes funcionales pueden ser moléculas grandes o moléculas pequeñas. Los agentes funcionales de moléculas grandes incluyen, pero en un sentido no taxativo, un anticuerpo y porciones de unión al antígeno del mismo. Los agentes funcionales de moléculas pequeñas incluyen, pero en un sentido no taxativo, agentes quimioterapéuticos, agente citotóxicos, antibióticos, otros compuestos orgánicos que pueden regular un proceso biológico (por ejemplo, fármacos) y polipéptidos.

[0099] El término “humanizado”, “inmunoglobulina humanizada” y términos similares se refieren a inmunoglobulinas en las cuales se han modificado las regiones de marco o las “regiones determinantes de complementariedad” (CDR) para que comprendan la CDR de una inmunoglobulina de especificidad diferente en comparación con la de la

inmunoglobulina parental. Por lo general, las inmunoglobulinas humanizadas son inmunoglobulinas humanas (inmunoglobulina receptora) en donde los residuos de una región hipervariable del receptor se reemplazan por residuos de una región hipervariable de una especie no humana (inmunoglobulina donante), tal como de ratón, rata, conejo o un primate no humano, que tenga la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. En algunos casos, los residuos FR de la inmunoglobulina humana son reemplazados por los correspondientes residuos no humanos. Además, las inmunoglobulinas humanizadas pueden comprender residuos que no se observan en la inmunoglobulina receptora o la inmunoglobulina donante. Estas modificaciones se efectúan para refinar adicionalmente el desempeño de la inmunoglobulina. En general, la inmunoglobulina humanizada comprenderá sustancialmente todos entre por lo menos uno, y típicamente dos, dominios variables, en donde todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana. La inmunoglobulina humanizada también puede comprender opcionalmente al menos una porción de una región constante de una inmunoglobulina (Fc), típicamente la de una inmunoglobulina humana. Véase, por ejemplo, Riechmann, L., *et al., Nature* 332 (1988) 323-327; y Neuberger, M. S., *et al., Nature* 314 (1985) 268-270.En la presente, una "inmunoglobulina humanizada" y términos similares se refieren a la secuencia de la inmunoglobulina antes que al proceso usado para generar la inmunoglobulina.

[00100] El término "agente de diagnóstico" se refiere a un compuesto que puede ser de utilidad para estudios de obtención de imágenes *in vivo* tales

como CT, MRI y rayos X y/o estudios de obtención de imágenes *in vitro*. Los ejemplos no taxativos de agentes de diagnósticos incluyen un fluoróforo, un colorante fluorescente, un radionúclido y una enzima.

[00101] El término "inmunoglobulina donante" se refiere a una inmunoglobulina no humana que contribuye con secuencias de aminoácidos de sus regiones variables, CDR u otros fragmentos funcionales o análogos de los mismos a la inmunoglobulina humanizada, y de esa manera le provee a la inmunoglobulina humanizada la especificidad antigénica y la actividad neutralizante características de la inmunoglobulina donante.

[00102] El término "inmunoglobulina receptora" se refiere a una inmunoglobulina heteróloga para la inmunoglobulina donante, que provee las secuencias de aminoácidos de sus regiones de marco de la cadena pesada y/o liviana y/o sus regiones constantes de las cadenas pesada y/o liviana a la inmunoglobulina humanizada. La inmunoglobulina receptora puede derivar de cualquier mamífero. En formas de realización preferidas, la inmunoglobulina receptora no es inmunogénica en humanos. Preferiblemente, la inmunoglobulina receptora es una inmunoglobulina humana.

[00103] La "humanización" se refiere a un proceso para generar una inmunoglobulina humanizada e incluye cualquier proceso para generar inmunoglobulinas humanizadas que tengan las características anteriores, que incluyen, pero en un sentido no taxativo, humanización *in silico*, modificar CDR de especies/huésped introduciéndolas en inmunoglobulinas humanas, sustituyendo los residuos de la región de marco de una inmunoglobulina quimérica para que coincida con una correspondiente región de marco humana, etc.

[00104] Una “inmunoglobulina”, según se usa en la presente, se refiere a una proteína que consiste en uno o más polipéptidos codificados sustancialmente por genes de inmunoglobulina que incluyen las cadenas livianas kappa y lambda y las cadenas pesadas alfa, gamma, delta, épsilon y mu. Las “cadenas livianas” de inmunoglobulina de longitud completa (aproximadamente 25 Kd o 214 aminoácidos) están codificadas por un gen de la región variable por el extremo NH_2-terminal (aproximadamente 110 aminoácidos) y un gen de la región constante kappa o lambda por el extreme COOH-terminal. Las “cadenas pesadas” de inmunoglobulina de longitud completa (aproximadamente 50 Kd o 446 aminoácidos), están codificadas de manera similar por un gen de la región variable (aproximadamente 116 aminoácidos) y uno de los otros genes de la región constante mencionados antes, por ejemplo, gamma (que codifica aproximadamente 330 aminoácidos). Las “inmunoglobulinas” incluyen: (a) polipéptidos de inmunoglobulina, es decir, polipéptidos de la familia de inmunoglobulinas que contiene un sitio de unión al antígeno que se une específicamente a un antígeno específico, incluyendo todos los isotipos de inmunoglobulina (IgG, IgA, IgE, IgM, IgD e IgY), clases (por ejemplo, IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1, IgA_2), subclases y varias formas monoméricas y poliméricas de cada isotipo, a menos que se especifique de otra manera; y (b) variantes sustituidas de manera conservadora de dichos polipéptidos de inmunoglobulina que se unen de manera inmunoespecífica al antígeno. Las inmunoglobulinas se describen en general, por ejemplo, en Harlow & Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988).

[00105] El término "transglutaminasa microbiana" se refiere a un tipo

de transferasa que cataliza una reacción de transferencia de acilo. Una forma de realización preferida comprende el uso de una transglutaminasa microbiana para catalizar una reacción de transferencia de acilos entre una primera unidad que contiene un residuo glutamina (donante de acilo) y una segunda unidad que contiene un grupo amina primaria (aceptor de acilo). Se prefiere que el residuo glutamina reactivo esté expuesto al solvente.

[00106] Una forma de la inmunoglobulina divulgada en la presente constituye la unidad estructural básica de un anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo puede incluir un tetrámero y consistir en dos pares idénticos de cadenas de inmunoglobulina, donde cada par tiene una cadena liviana y una cadena pesada. En general, en cada par, las regiones variables de la cadena liviana y la cadena pesada son responsables juntas de la unión a un antígeno, y las regiones constantes son responsables de las funciones efectoras del anticuerpo.

[00107] Además de anticuerpos, las inmunoglobulinas pueden existir en una variedad de formas adicionales que incluyen, por ejemplo, fragmentos de unión al antígeno o porciones de una inmunoglobulina de longitud completa, tales como fragmentos Fv, Fab, $(Fab')_2$ y Fv; y formatos de anticuerpo alternativos tales como inmunoglobulinas de cadena simple (scFV y scFab), *diabodies*, *triabodies*, *tetrabodies*, anticuerpos lineales y anticuerpos multiespecíficos, por nombrar unos pocos. Véase, por ejemplo, James D. Marks, *Antibody Engineering*, Capítulo 2, Oxford University Press (1995) (Carl K. Borrebaeck, Ed.).

[00108] En una forma de realización, una inmunoglobulina puede comprender un fragmento Fab. En otra forma de realización, una

inmunoglobulina puede comprender un dominio CH3. En otra forma de realización, una inmunoglobulina puede comprender una cadena pesada.

[00109] Según se usa en la presente, el término "inmunoespecíficamente" se refiere a la capacidad de una inmunoglobulina para unirse de manera específica con un antígeno contra el cual se generó la inmunoglobulina y no se une específicamente a otros péptidos o proteínas. Una inmunoglobulina que se une inmunoespecíficamente a un antígeno contra el cual se generó la inmunoglobulina no se puede unir a otros polipéptidos o proteínas, o se puede unir a otros polipéptidos o proteínas con una menor afinidad de unión que el antígeno contra el cual se generó la inmunoglobulina determinada, por ejemplo, mediante inmunoensayos, BIAcore u otros ensayos conocidos en el arte. Una inmunoglobulina se une inmunoespecíficamente a un antígeno contra el cual se generó la inmunoglobulina cuando se une al antígeno con una mayor afinidad de unión que a cualquier antígeno de reacción cruzada determinada usando técnicas experimentales, tales como, pero en un sentido no taxativo, radioinmunoensayos (RIA) y ensayos de inmunoabsorción ligada a enzima (ELISA) (Véase, por ejemplo, Paul, ed., *Fundamental Immunology*, 2ª ed., Raven Press, Nueva York, páginas 332-336 (1989) por una descripción de la especificidad de anticuerpos.).

[00110] Un "conector", según se usa en la presente, se refiere a un espaciador, que puede ser de cadena lineal o ramificada, para unir una inmunoglobulina (a través de un sustrato donante de acilo) a un agente funcional o un grupo reactivo. Dichos conectores pueden ser clivables (por ejemplo, lábil a ácidos o clivables por proteasas) o no clivables. En una forma de realización, un conector es una unidad de polietilenglicol (PEG). En otra

forma de realización, un conector comprende uno o más aminoácidos y una unidad de polietilenglicol (PEG).

[00111] El término “anticuerpo monoclonal” se refiere a un anticuerpo que deriva de un solo clon celular, que incluye cualquier clon celular eucariota o procariota, o un clon de fago, y no al método con el cual se produjo. Un anticuerpo monoclonal presenta una sola especificidad y afinidad de unión por un epitope particular. El término “anticuerpo monoclonal” no se limita a los anticuerpos producidos mediante la tecnología de hibridomas.

[00112] El término “nativo” se refiere a la secuencia de inmunoglobulina de tipo salvaje de la especie en la cual se deriva la inmunoglobulina.

[00113] Según se usa en la presente, la “identidad porcentual” y términos similares se usa para describir las relaciones de secuencia entre dos o más ácidos nucleicos, polinucleótidos, proteínas o polipéptidos, y se comprende en el contexto y junto con términos que incluyen: (a) secuencia de referencia, (b) ventana de comparación, (c) identidad de secuencia y (d) porcentaje de identidad de secuencia.

(a) Una “secuencia de referencia” es una secuencia definida usada como base para la comparación de secuencias. Una secuencia de referencia puede ser un subconjunto o la totalidad de una secuencia específica; por ejemplo, un segmento o la totalidad de la secuencia de un ADNc o de un gen, o la secuencia completa del ADNc o del gen. En el caso de polipéptidos, los ejemplos de longitudes de la secuencia de polipéptidos de referencia incluyen por lo menos aproximadamente 16 aminoácidos, por lo menos aproximadamente 20 aminoácidos, por lo menos aproximadamente 25

aminoácidos, por lo menos aproximadamente 35 aminoácidos, por lo menos aproximadamente 50 aminoácidos o por lo menos aproximadamente 100 aminoácidos. En el caso de ácidos nucleicos, los ejemplos de longitudes de la secuencia de ácidos nucleicos de referencia incluyen por lo menos aproximadamente 50 nucleótidos, por lo menos aproximadamente 60 nucleótidos, por lo menos aproximadamente 75 nucleótidos, por lo menos aproximadamente 100 nucleótidos o por lo menos aproximadamente 300 nucleótidos, o cualquier número entero de ellos o entre ellos.

(b) Una "ventana de comparación" incluye las referencias a un segmento contiguo y específico de una secuencia de polinucleótidos o de polipéptidos, donde la secuencia de polinucleótidos o de polipéptidos se puede comparar con una secuencia de referencia y donde la porción de la secuencia de polinucleótidos o de polipéptidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones, sustituciones o supresiones (es decir, faltas de coincidencia o huecos) en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones, sustituciones o supresiones) para un alineamiento óptimo de las dos secuencias. Los ejemplos de ventanas de comparación pueden ser de por lo menos 20 nucleótidos o aminoácidos contiguos de longitud y, opcionalmente, puede ser de 30, 40, 50, 100 o más. Los especialistas en el arte comprenderán que, para evitar una similitud elevada errónea con una secuencia de referencia debido a la inclusión de faltas de coincidencia en la secuencia de polinucleótidos o de polipéptidos, típicamente se introduce una penalidad por falta de coincidencia y se resta de la cantidad de coincidencias.

(c) Los métodos de alineamiento de secuencias para realizar una

comparación son bien conocidos en el arte. El alineamiento óptimo de secuencias para una comparación se puede efectuar con el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, *Adv. Appl. Math*., 2: 482, 1981; con el algoritmo de alineamiento por homología de Needleman y Wunsch, *J. Mol. Biol*., 48: 443, 1970; mediante el método de búsqueda de similitud de Pearson y Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 8: 2444, 1988; mediante implementaciones computerizadas de estos algoritmos, que incluyen, pero en un sentido no taxativo, CLUSTAL en el programa PC/Gene de Intelligenetics, Mountain View, Calif., GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA y TFASTA en el paquete de software de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group (GCG), 7 Science Dr. Madison, Wis., EEUU; el programa CLUSTAL está bien descrito en Higgins y Sharp, *Gene*, 73: 237-244, 1988; Corpet, *et al., Nucleic Acids Research*, 16: 881-90, 1988; Huang, *et al., Computer Applications in the Biosciences*, 8: 1-6, 1992; y Pearson, *et al., Methods in Molecular Biology*, 24: 7-331, 1994.La familia de programas BLAST que se puede usar en las búsquedas de similitud de bases de datos incluye, BLASTN para secuencias de consulta de nucleótidos contra secuencias de la base de datos de nucleótidos; BLASTX para las secuencias de consulta de nucleótidos contra secuencias de la base de datos de proteínas; BLASTP para las secuencias de consulta de proteínas contra secuencias de la base de datos de proteínas; TBLASTN para las secuencias de consulta de proteínas contra secuencias de la base de datos de nucleótidos; y TBLASTX para las secuencias de consulta de nucleótido contra secuencias de la base de datos de nucleótidos. Véase, *Current Protocols in Molecular Biology*, Capítulo 19, Ausubel, *et al.,* Eds., Greene Publishing y Wiley-Interscience, Nueva York, 1995. En el futuro, seguramente

habrá nuevas versiones de los programas precedentes o programas completamente nuevas disponibles en el futuro, y se podrán utilizar con la presente divulgación.

(d) La “identidad porcentual” es el valor determinado por comparación de dos secuencias alineadas de manera óptima en una ventana de comparación, en donde la porción de la secuencia de polinucleótidos o polipéptidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones, sustituciones o supresiones (es decir, faltas de coincidencia o huecos) en comparación con la secuencia de referencia (que no comprende adiciones, sustituciones o supresiones) para un alineamiento óptimo de las dos secuencias. El porcentaje se calcula determinando la cantidad de posiciones en las cuales existe una base de ácido nucleico idéntica en ambas secuencias, a fin de obtener la cantidad de posiciones de coincidencia, dividiendo la cantidad de posiciones de coincidencia por la cantidad total de posiciones en la ventana de comparación, y multiplicando la cantidad total de posiciones por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencia.

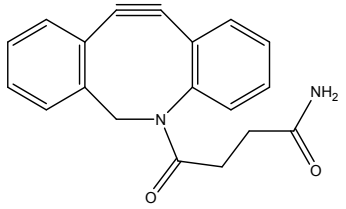
[00114] Una “cantidad farmacéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de una inmunoglobulina que permite tratar a un sujeto.

[00115] Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a los componentes de una formulación farmacéutica para una inmunoglobulina descrita en la presente para su administración a un sujeto. Por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable se puede basar en liposomas, basar en lípidos y/o basar en nanopartículas.

[00116] El término “grupo reactivo”, según se usa en la presente, se refiere a un grupo químico funcional que puede reaccionar con otros

compuestos, tales como agentes funcionales, para formar por lo menos un enlace covalente. En una forma de realización, los grupos reactivos son reactivos en las reacciones de acoplamiento de química click. Los ejemplos no taxativos de grupos reactivos incluyen (1R,8S,9s)-biciclo[6,1,0]non-4-en-9-ilmetanol (BCN),

[Estructura química 3]



(dibenzociclooctino; DBCO), trans-cicloocteno(TCO), azido (N_3), alquino, tetrazinmetilciclopropeno, norborneno, hidrazida/hidrazina y aldehído.

[00117] El término “sujeto”, según se usa en la presente, se refiere a un organismo humano o no humano. Por lo tanto, los métodos, inmunoglobulinas e inmunoglobulinas conjugadas que se describen en la presente son aplicables a enfermedades y condiciones humanas y veterinarias. Los sujetos pueden ser “pacientes”, es decir, seres humanos vivos u organismos no humanos que reciben cuidado médico por una enfermedad o condición, u organismos humanos o no humanos sin una enfermedad definida que están siendo investigados por signos de patología o por la presencia/ausencia de una condición particular.

[00118] Una “sustitución” se refiere al reemplazo de un residuo de aminoácido por otro. La “sustitución” incluye, por ejemplo, mutaciones de sentido erróneo en uno o más pares de bases de ADN que codifican el residuo de aminoácido o modificación de la proteína para intercambiar un aminoácido por otro.

[00119] Según se usa en la presente, “tratar” y términos similares se refieren a reducir la severidad y/o frecuencia de los síntomas de una enfermedad, eliminar los síntomas de una enfermedad y/o la causa subyacente de dichos síntomas, reducir la frecuencia o probabilidad de los síntomas de la enfermedad y/o su causa subyacente y mejorar o remediar el daño causado, de manera directa o indirecta, por la enfermedad.

[00120] El término “agente terapéutico” se refiere a una molécula grande o pequeña que puede ser administrada a un sujeto que lo necesita para tratar una condición. Los agentes terapéuticos se pueden administrar para tratar, o prevenir el inicio, demorar el progreso o aliviar uno o más síntomas de una condición médica en sujetos que sufren de la misma. Los agentes terapéuticos incluyen, pero en un sentido no taxativo, un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo, un agente quimioterapéutico, un agente radioactivo, un agente citotóxico, un antibiótico, etc. En una forma de realización, el agente terapéutico es una molécula pequeña. En otra forma de realización, el agente terapéutico es un polipéptido.

[00121] Según se usa en la presente, “90% idéntica a” abarca por lo menos 90% idéntica, 91% idéntica, 92% idéntica, 93% idéntica, 94% idéntica, 95% idéntica, 96% idéntica, 97% idéntica, 98% idéntica, 99% idéntica o 100% idéntica al elemento de referencia (por ejemplo, una secuencia biológica).

[00122] Las siguientes abreviaturas se usan en toda la divulgación: conjugados de anticuerpo y fármaco (ADC); relación de fármaco a anticuerpo (DAR); región de marco (FR); región determinante de complementariedad (CDR); auristatina F (AuF); región variable pesada (VH); región variable liviana (VL); variable kappa (Vκ); región constante gamma (Cγ); región constante

kappa (Cκ); anticuerpo monoclonal (mAb); lisina en la posición de aminoácido 447 de la cadena pesada de la inmunoglobulina, numerada usando el sistema de numeración EU (Lys447).

Generación de inmunoglobulinas conjugadas

[00123] En la presente se divulgan métodos para generar una inmunoglobulina conjugada, donde dichos métodos comprenden: poner una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, en contacto con una transglutaminasa microbiana y un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo, a) en donde la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende un residuo lisina modificado, en donde el residuo lisina modificado es un residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, b) en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina, y c) en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo sobre el agente funcional, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada.

[00124] En la presente también se divulgan métodos para generar una inmunoglobulina conjugada, donde dichos métodos comprenden: i) poner una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, en contacto con una transglutaminasa microbiana y un sustrato donante de acilo, a) en donde la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, comprende un residuo lisina modificado, en donde el residuo lisina modificado es un residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha

mutado en un residuo lisina, b) en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo, en donde la transglutaminasa microbiana conjuga el residuo lisina modificado de la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, con el residuo glutamina del sustrato donante de acilo, y ii) conjugar un agente funcional con el grupo reactivo del sustrato donante de acilo, en donde el agente funcional es un agente terapéutico o un agente de diagnóstico, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada.

[00125] La conjugación se puede efectuar mediante disolución de un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo en una solución de disolución y poner el agente funcional disuelto en contacto con la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y transglutaminasa microbiana en una solución amortiguadora de conjugación. La conjugación también se puede efectuar mediante disolución de un sustrato donante de acilo en una solución de disolución y poner el sustrato donante de acilo en contacto con la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, y una transglutaminasa microbiana en una solución amortiguadora de conjugación.

[00126] Como agentes funcionales no solubles en agua y sustratos donantes de acilo, las soluciones de disolución apropiadas incluyen solventes orgánicos miscibles en agua tales como dimetilsulfóxido (DMSO). Como agentes funcionales solubles en agua y sustratos donantes de acilo, las soluciones de disolución apropiadas incluyen, pero en un sentido no taxativo, agua o soluciones acuosas amortiguadas, tal como una solución salina amortiguada con fosfato, pH 7.2 (1 x PBS) o DPBS.

[00127] Las concentraciones apropiadas del agente funcional o del sustrato donante de acilo incluyen entre aproximadamente 10 μM y aproximadamente 800 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 25 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 40 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 55 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 70 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 90 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 75 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 60 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 50 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 40 mM, o entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 30 mM.

[00128] En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 10 μM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 25 μM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 50 μM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 100 μM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 250 μM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 500 μM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de

acilo puede ser de aproximadamente 750 µM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 1 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 10 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 20 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 30 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 40 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 50 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 60 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 70 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 80 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 90 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 100 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 150 mM. En algunas formas de realización, la

concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 200 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 250 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 300 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 350 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 400 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 450 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 500 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 550 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 600 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 650 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 700 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser de aproximadamente 750 mM. En algunas formas de realización, la concentración del agente funcional o del sustrato donante de acilo puede ser

de aproximadamente 800 mM.

[00129] Las concentraciones apropiadas de la inmunoglobulina incluyen entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml, entre aproximadamente 0,5 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml, entre aproximadamente 1 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml, entre aproximadamente 5 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml, entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 15 mg/ml, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 12 mg/ml, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml, entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 5 mg/ml, o entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 2 mg/ml, entre aproximadamente 10 mg/ml y aproximadamente 30 mg/ml, entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 45 mg/ml, entre aproximadamente 35 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml, entre aproximadamente 45 mg/ml y aproximadamente 60 mg/ml, entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 75 mg/ml, entre aproximadamente 60 mg/ml y aproximadamente 85 mg/ml o entre aproximadamente 80 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 1 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de

aproximadamente 2 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 5 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 10 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 15 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 20 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 25 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 30 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 35 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 40 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 45 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 50 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 55 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 60 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 65 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 70 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 75 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la

inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 80 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 85 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 90 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 95 mg/ml. En algunas formas de realización, la concentración de la inmunoglobulina puede ser de aproximadamente 100 mg/ml.

[00130] Las relaciones apropiadas entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina incluyen entre aproximadamente 1:1 y 100:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y sustrato donante de acilo:inmunoglobulina comprende entre aproximadamente 25:1 y aproximadamente 75:1. En otra forma de realización, la relación entre un agente funcional y sustrato donante de acilo:inmunoglobulina comprende entre aproximadamente 40:1 y aproximadamente 60:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 1:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 2:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 3:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 4:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 5:1. En algunas formas de realización, la

relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 6:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 7:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 8:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 9:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 10:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 11:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 12:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 13:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 14:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 15:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 16:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 17:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de

acilo:inmunoglobulina puede ser de 18:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 19:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 20:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 25:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 30:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 35:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 40:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 45:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 50:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 60:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 70:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 80:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de acilo:inmunoglobulina puede ser de 90:1. En algunas formas de realización, la relación entre un agente funcional o un sustrato donante de

acilo:inmunoglobulina puede ser de 100:1.

[00131] El contacto se puede realizar en numerosas soluciones amortiguadoras de conjugación apropiadas que incluyen, por ejemplo, DPBS, 1x PBS, pH 7.2, fosfato de sodio, fosfato de potasio, borato de sodio, Tris y HEPES, por nombrar sólo unas pocas. La concentración de la solución amortiguadora de conjugación incluye entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 2 M, entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 1 M, entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 5 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 20 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 30 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 45 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 60 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 75 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 90 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 75 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 60 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 45 mM o entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 30 mM. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 10 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 20 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 30 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 40 M. En algunas formas de

realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 50 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 60 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 70 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 80 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 90 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 100 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 250 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 500 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 750 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 1 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 1,25 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 1,5 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 1,75 M. En algunas formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 2 M. En algunas

formas de realización, la concentración de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 3 M.

[00132] La solución amortiguadora de conjugación puede incluir además cloruro de sodio. Las concentraciones apropiadas de cloruro de sodio incluyen entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 2 M, entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 1 M, entre aproximadamente 1 M y aproximadamente 2 M, entre aproximadamente 500 mM y aproximadamente 1,5 M, entre aproximadamente 25 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 50 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 75 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 100 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 150 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 200 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 250 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 300 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 350 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 400 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 400 mM, entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 350 mM, entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 300 mM, entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 250 mM, entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 200 mM, entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 150 mM, entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 100 mM, entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 50 mM o entre aproximadamente 0 mM y aproximadamente 25 mM. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 25 M. En

algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 50 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 75 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 100 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 150 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 200 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 250 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 300 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 350 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 400 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 500 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 750 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 1 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 1,25 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 1,5 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 1,75 M. En algunas formas de realización, la concentración de cloruro de sodio puede ser de aproximadamente 2 M.

[00133] El pH de la solución amortiguadora de conjugación puede

comprender entre aproximadamente 4 y aproximadamente 9. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8. En otra forma de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 7. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 4. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 4,5. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 5. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 5,5. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 6,0. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 6,5. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 6,6. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 6,7. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 6,8. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 6,9. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 7,0. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 7,1. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación

puede ser de aproximadamente 7,2. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 7,3. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 7,4. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 7,5. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 7,6. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 7,7. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 7,8. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 7,9. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 8,0. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 8,1. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 8,2. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 8,3. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 8,4. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 8,5. En algunas formas de realización, el pH de la solución amortiguadora de conjugación puede ser de aproximadamente 9.

[00134] A fin de facilitar la solubilidad de un agente funcional o un sustrato donante de acilo en la solución amortiguadora de conjugación, una

concentración final de solvente orgánico miscible en agua en la solución amortiguadora de conjugación puede ser de entre aproximadamente 0% y aproximadamente 20%, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 20%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20%, entre aproximadamente 8% y aproximadamente 20%, entre aproximadamente 11% y aproximadamente 20%, entre aproximadamente 16% y aproximadamente 20%, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 18%, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 15%, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 12%, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 10%, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 8%, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 6% o entre aproximadamente 0% y aproximadamente 2%.

[00135] La solución amortiguadora de conjugación puede comprender además propilenglicol para facilitar la solubilidad del compuesto tiol-reactivo en la solución amortiguadora de conjugación. Las concentraciones apropiadas de propilenglicol incluyen entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50%, entre aproximadamente 20% y aproximadamente 50%, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50%, entre aproximadamente 40% y aproximadamente 50%, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 40%, entre aproximadamente 10% y aproximadamente 30%, o entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20%. En algunas formas de realización, la concentración de propilenglicol puede ser de aproximadamente 1% o aproximadamente 5%. En algunas formas de realización, la concentración de propilenglicol puede ser de aproximadamente 10%. En algunas formas de realización, la concentración de propilenglicol puede ser de aproximadamente 20%. En algunas formas de realización, la concentración de

propilenglicol puede ser de aproximadamente 30%. En algunas formas de realización, la concentración de propilenglicol puede ser de aproximadamente 40%. En algunas formas de realización, la concentración de propilenglicol puede ser de aproximadamente 50%.

[00136] La solución amortiguadora de conjugación puede comprender además un detergente no iónico para facilitar la solubilidad de la inmunoglobulina conjugada en la solución amortiguadora de conjugación. Los ejemplos de detergentes no iónicos incluyen, pero en un sentido no taxativo, polisorbato-20 o polisorbato-80. Las concentraciones apropiadas de detergente no iónico incluyen entre aproximadamente 0% y aproximadamente 1%, entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 1%, entre aproximadamente 0,3% y aproximadamente 1%, entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 1%, entre aproximadamente 0,7% y aproximadamente 1%, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 0,8%, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 0,6%, entre aproximadamente 0% y aproximadamente 0,4% o entre aproximadamente 0% y aproximadamente 0,2%. En algunas formas de realización, la concentración del detergente no iónico puede ser de aproximadamente 0,1%. En algunas formas de realización, la concentración del detergente no iónico puede ser de aproximadamente 0,2%. En algunas formas de realización, la concentración del detergente no iónico puede ser de aproximadamente 0,3%. En algunas formas de realización, la concentración del detergente no iónico puede ser de aproximadamente 0,4%. En algunas formas de realización, la concentración del detergente no iónico puede ser de aproximadamente 0,5%. En algunas formas de realización, la concentración del detergente no iónico puede ser de aproximadamente 0,6%. En algunas

formas de realización, la concentración del detergente no iónico puede ser de aproximadamente 0,7%. En algunas formas de realización, la concentración del detergente no iónico puede ser de aproximadamente 0,8%. En algunas formas de realización, la concentración del detergente no iónico puede ser de aproximadamente 0,9%. En algunas formas de realización, la concentración del detergente no iónico puede ser de aproximadamente 1,0%.

[00137] El contacto se puede realizar por entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 24 horas, entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente 30 horas y aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente 36 horas y aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente 42 horas y aproximadamente 48 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 42 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 36 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 30 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 24 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 18 horas, entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 12 horas, aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 1 hora, aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 2 horas o entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 6 horas. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por aproximadamente 30 minutos. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por aproximadamente 1 hora. En algunas formas de realización, el contacto se

puede realizar por aproximadamente 1,5 horas. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por 2 horas. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por 6 horas. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por 12 horas. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por 18 horas. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por 24 horas. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por 30 horas. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por 36 horas. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por 42 horas. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar por 48 horas.

[0138] La temperatura del contacto puede ser de entre aproximadamente 4 ºC y aproximadamente 50 ºC, entre aproximadamente 18 ºC y aproximadamente 37 ºC, entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 37 ºC, entre aproximadamente 22 ºC y aproximadamente 37 ºC, entre aproximadamente 24 ºC y aproximadamente 37 ºC, entre aproximadamente 26 ºC y aproximadamente 37 ºC, entre aproximadamente 28 ºC y aproximadamente 37 ºC, entre aproximadamente 30 ºC y aproximadamente 37 ºC, entre aproximadamente 32 ºC y aproximadamente 37 ºC, entre aproximadamente 34 ºC y aproximadamente 37 ºC, entre aproximadamente 18 ºC y aproximadamente 34 ºC, entre aproximadamente 18 ºC y aproximadamente 32 ºC, entre aproximadamente 18 ºC y aproximadamente 30 ºC, entre aproximadamente 18 ºC y aproximadamente 28 ºC, entre aproximadamente 18 ºC y aproximadamente 26 ºC o entre aproximadamente 18 ºC y aproximadamente 24 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 4 ºC. En algunas formas de

realización, el contacto se puede realizar a 18 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 20 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 22 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 24 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 26 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 28 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 30 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 32 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 34 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 37 ºC. En algunas formas de realización, el contacto se puede realizar a 50 ºC.

[0139] Es posible separar un sustrato donante de acilo o agente funcional no incorporado de la inmunoglobulina conjugada mediante una cromatografía de desalado usando una cantidad de resinas apropiadas que incluyen, en un sentido no taxativo, la resina G-25, resina G-50, Biogel P10 u otras resinas con rangos de límites de exclusión de 5.000-10.000 Da. La cromatografía se puede realizar en formato de columna o en formato de columna spin, según la escala. Las soluciones amortiguadoras apropiadas para el desalado incluyen, por ejemplo, DPBS, 1x PBS, fosfato de sodio, fosfato de potasio, borato de sodio, Tris, o basadas en HEPES se pueden sustituir por 1x PBS.

[0140] En una primera forma de realización, el agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina conjugado con el residuo lisina modificado a través del sustrato donante de acilo. En está primera forma de realización, el agente funcional se combina

con el sustrato donante de acilo antes de la conjugación con la inmunoglobulina mediante reacción del grupo reactivo sobre el sustrato donante de acilo con el agente funcional. En una segunda forma de realización, el sustrato donante de acilo que comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo se conjuga primero con la inmunoglobulina, y luego se une el grupo reactivo a un agente funcional.

[0141] Los sustratos donantes de acilos pueden comprender un conector, “L”. Los conectores pueden ser conectores no clivables o conectores clivables. Los ejemplos de conectores incluyen, por ejemplo, conectores que contienen disulfuro, conectores basados en acetal y conectores basados en cetal. En algunos aspectos, el conector puede ser un conector no clivable. Los conectores no clivables apropiados incluyen, pero en un sentido no taxativo, uno o más aminoácidos, polietilenglicol (PEG) o un alquilo. En algunas formas de realización, el conector puede comprender PEG. En algunos aspectos, el conector puede ser un conector clivable. Los conectores clivables adecuados incluyen, por ejemplo, valina-citrulina-para-aminobencilo. En algunos aspectos, el conector puede ser un conector que contiene disulfuro. En algunos aspectos, el conector puede ser un conector basado en acetal. En algunos aspectos, el conector puede ser un conector basado en cetal. Un conector también puede comprender uno o más aminoácidos, solos o combinados con otro conector, tal como uno o más grupos PEG.

[0142] El sustrato donante de acilo que comprende un residuo glutamina puede estar presente en parte o unido a un agente funcional. Los agentes funcionales adecuados incluyen, por ejemplo, fluoróforos, colorantes fluorescentes, polipéptidos, inmunoglobulinas, antibióticos, ácidos nucleicos,

radionúclidos, conectores químicos, moléculas pequeñas, quelantes, lípidos, ácidos nucleicos (tales como ADN o ARN) y fármacos. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un fluoróforo. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un colorante fluorescente. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un polipéptido. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender una inmunoglobulina. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un antibiótico. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un ácido nucleico (tal como ADN o ARN). En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un radionúclido. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender una molécula pequeña. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un quelantes (por ejemplo, DOTA, CHX-A"-DTPA, NOTA, entre otros). En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un lípido. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un fármaco. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender una combinación de cualquiera de los agentes funcionales enumerados precedentemente.

[0143] El sustrato donante de acilo (es decir, un primer sustrato donante de acilo) se puede unir a un segundo sustrato donante de acilo o conector, donde el segundo sustrato donante de acilo o conector está unido a una segunda inmunoglobulina que tiene una segunda región variable de la cadena pesada y una segunda región variable de la cadena liviana, donde la segunda región variable de la cadena pesada tiene un residuo lisina modificado. Por ejemplo, el primer sustrato donante de acilo y el segundo sustrato donante de acilo pueden tener un primer y segundo conector químico

como primer y segundo agentes funcionales respectivamente. Los primero y segundo conectores químicos se pueden unir entre sí mediante numerosos medios apropiados que incluyen, por ejemplo, la química clic.

[0144] En una forma de realización, el agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo es acorde con las Fórmulas (I) o (II):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(Y) (I)

(Y)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (II)

en donde Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido; Gln es un residuo de aminoácido glutamina; cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar de manera opcional e independiente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido; m es un número entero entre 0 y 5; n es un número entero entre 0 y 5; e Y es un agente funcional.

[0145] En otra forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con las Fórmulas (III) o (IV):

$(Z)_m$-Gln-$(L)_n$-(X) (III)

(X)-$(L)_n$-Gln-$(Z)_m$ (IV)

en donde

en donde Z es un grupo carboxilbenciloxi (CBZ) o un residuo de aminoácido; Gln es un residuo de aminoácido glutamina; cada L es de manera independiente un conector de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono se puede

reemplazar de manera opcional e independiente con un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde cada átomo de carbono y de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente; o cada L es de manera opcional e independiente un residuo de aminoácido; m es un número entero entre 0 y 5; n es un número entero entre 0 y 5; y X es un grupo reactivo.

[0146] En una forma de realización, Z es un grupo CBZ. En otra forma de realización, Z es un residuo de aminoácido.

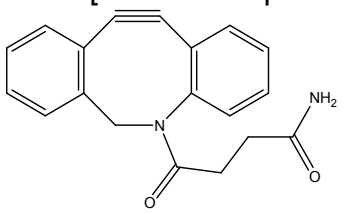
[0147] En una forma de realización, L es un residuo de aminoácido. En una forma de realización, n es 2-5, y cada L es de manera independiente un residuo de aminoácido. En otra forma de realización, L es un conector lineal o ramificado de entre 1 y 20 átomos de carbono, donde uno o más de los átomos de carbono se puede reemplazar opcional e independientemente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y donde cada átomo de carbono y nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente. En una forma de realización, L es una unidad de polietilenglicol (PEG). En otra forma de realización, n es 2-5, y uno o más L comprenden uno o más aminoácidos y uno o más grupos L adicionales comprenden una unidad de polietilenglicol (PEG).

[0148] En una forma de realización, m es 0.En otra forma de realización, m es 1. En otra forma de realización, m es 2. En otra forma de realización, m es 3. En otra forma de realización, m es 4. En otra forma de realización, m es 5.

[0149] En una forma de realización, n es 0. En otra forma de realización, n es 1. En otra forma de realización, n es 2. En otra forma de realización, n es 3. En otra forma de realización, n es 4. En otra forma de realización, n es 5.

[0150] En una forma de realización, X es (1R,8S,9s)-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetanol (BCN). En otra forma de realización, X es

[Estructura química 4]



(dibenzociclooctina; DBCO). En otra forma de realización, X es trans-cicloocteno (TCO). En otra forma de realización, X es azido (N_3). En otra forma de realización, X es alquino. En otra forma de realización, X es tetrazina metilciclopropeno. En otra forma de realización, X es norborneno. En otra forma de realización, X es hidrazida/hidrazina. En otra forma de realización, X es aldehído.

[0151] En una forma de realización, para un sustrato donante de acilo de acuerdo con la fórmula (I), Z es un grupo CBZ; L es una unidad de polietilenglicol (PEG) (-O($(CH_2)_2$)-), etilamina (-NH($(CH_2)_2$)-) o propilamina (-NH($(CH_2)_3$)-); y n es 0, 1, 2 ó 3.

[0152] En otra forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (I), en donde Z es un grupo CBZ y L es un aminoácido. En una forma de realización, L es Gly. En un aspecto de esta forma de realización, m es 1 y n es 1.

[0153] En una forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (II), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un grupo L es una Gly.

[0154] En otra forma de realización, el agente funcional Y es auristatina F.

[0155] En una forma de realización, para un sustrato donante de acilo de acuerdo con la fórmula (III), Z es un grupo CBZ; L es una unidad de polietilenglicol (PEG) (-O((CH_2)$_2$)-), etilamina (-NH((CH_2)$_2$)-) o propilamina (-NH((CH_2)$_3$)-); y n es 0, 1, 2 ó 3.

[0156] En otra forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (III), en donde Z es un grupo CBZ y L es un aminoácido. En una forma de realización, L es Gly. En un aspecto de esta forma de realización, m es 1 y n es 1.

[0157] En una forma de realización, el sustrato donante de acilo es acorde con la fórmula (IV), en donde Z es un grupo CBZ; m es 1; n es 1, 2 ó 3; y por lo menos un grupo L es una Gly. En otra forma de realización, el agente funcional Y es auristatina F.

[0158] Los métodos divulgados se pueden realizar con una inmunoglobulina humanizada, o una porción de unión al antígeno de la misma. Por consiguiente, en algunas formas de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, puede ser una inmunoglobulina humanizada, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0159] Los métodos divulgados se pueden realizar con una inmunoglobulina humana, o una porción de unión al antígeno de la misma. Por consiguiente, en algunas formas de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, puede ser una inmunoglobulina humana, o una porción de unión al antígeno de la misma. En otra forma de realización, la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, can be una inmunoglobulina no humana, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0160] En una forma de realización, los métodos divulgados se pueden realizar con una inmunoglobulina IgG_1, IgG_2, IgG_3 o IgG_4, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, el método se realiza con una inmunoglobulina IgG_1, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, el método se realiza con una inmunoglobulina IgG_2, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, el método se realiza con una inmunoglobulina IgG_3, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, el método se realiza con una inmunoglobulina IgG_4, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0161] En una forma de realización, los métodos divulgados se pueden realizar con una inmunoglobulina IgA_1, IgA_2 o IgM, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, el método se realiza con una inmunoglobulina IgA_1, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, el método se realiza con una inmunoglobulina IgA_2, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, el método se realiza con una inmunoglobulina IgM, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, la inmunoglobulina IgA o IgM, o una porción de unión al antígeno de la misma, tiene una extensión de cola. En otra forma de realización, se ha eliminado la extensión de cola de la inmunoglobulina IgA o IgM, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0162] En una forma de realización, el método se realiza con una inmunoglobulina IgD o IgE, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, el método se realiza con una inmunoglobulina IgD, o una porción de unión al antígeno de la misma. En una forma de realización, el

método se realiza con una inmunoglobulina IgE, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[0163] Para los métodos que se describen en la presente, en una forma de realización, la transglutaminasa microbiana es de esporas de *Actinomadura* sp T–2, *Bacillus circulans* BL32, esporas *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium ammoniagenes*, *Corynebacterium glutamicum*, *Enterobacter* sp C2361, *Providencia* sp. C1112, *Streptoverticillium mobaraense* (también conocida como *Streptomyces mobarensis*), *Streptomyces platensis* M5218, *Streptomyces hygroscopicus*, *Streptomyces lividans*, *Streptomyces lividans* JT46/pAE053, *Streptomyces lydicus*, *Streptomyces platensis*, *Streptomyces sioyansis*, *Streptoverticillium griseocarneum*, *Streptoverticillium ladakanum* NRRL-3191, *Streptoverticillium* sp s–8112 o *Streptococcus suis*. En una forma de realización, la transglutaminasa microbiana es de *Streptomyces mobaraensis*.

[0164] Para los métodos que se describen en la presente, en una forma de realización, la transglutaminasa se aísla de una planta seleccionada entre el grupo formado por *Medicago sativa, Beta vulgaris, Helianthus tuberosus, Zea mays, Glycine max, Arabidopsis thaliana, Nicotiana tabacum, Chlamydomonas reinhardtii, Dunaliella salina, Oryza sativa* y *Rosmarinus officinalis* L.

[0165] Para los métodos que se describen en la presente, en una forma de realización, la transglutaminasa es de mamífero y se aísla a partir de la Transglutaminasa 1 a 7 y el Factor XIII.

[0166] En una forma de realización, la transglutaminasa es por lo menos 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%,

91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a una transglutaminasa microbiana descrita en la presente. En una forma de realización, la transglutaminasa es por lo menos 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la transglutaminasa microbiana de *Streptomyces mobaraensis*. Las enzimas transglutaminasa se pueden obtener de Ajinomoto® o Zedira (Nº Producto T001). En otra forma de realización, la transglutaminasa está purificada. En otra forma de realización, la transglutaminasa se expresa de manera recombinante y a continuación se purifica usando métodos conocidos por un especialista en el arte.

[0167] En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de entre aproximadamente 0,1 unidades/ml y aproximadamente 250 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de entre aproximadamente 1 unidad/ml y aproximadamente 25 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de entre aproximadamente 1 unidad/ml y aproximadamente 25 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 0,1 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 0,5 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la

presente a una concentración de aproximadamente 1 unidad/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 5 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 10 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 15 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 20 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 25 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 50 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 75 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 100 unidades/ml. En una forma de realización, la transglutaminasa enzima está presente en los métodos que se describen en la presente a una concentración de aproximadamente 150 unidades/ml, 200 unidades/ml o 250 unidades/ml.

[0168] Para los métodos provistos en la presente, en una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de

entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 200:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 100:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 25:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 20:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 15:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 10:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 9:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 8:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 7:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 6:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 5:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 4:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 3:1. En una forma de

realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 2:1. En una forma de realización, la relación de agente funcional a inmunoglobulina es de aproximadamente 1:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 100:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 200:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 50:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 100:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 150:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 100:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es de entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 200:1.

[0169] En una forma de realización, la relación de agente funcional a inmunoglobulina es de aproximadamente 20:1. En una forma de realización, la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina es conocida y es reproducible de manera consistente utilizando los métodos que se divulgan en la presente. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 1:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de

aproximadamente 2:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 3:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 4:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 5:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 6:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 7:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 8:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 9:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 10:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 11:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 12:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 13:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 14:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 15:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 16:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 17:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 18:1. En algunas formas de realización, la relación de un

agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 19:1. En algunas formas de realización, la relación de un agente funcional:inmunoglobulina es de aproximadamente 20:1. La relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina, según se usa en la presente, se calcula basado en el promedio de la relación de conjugación del agente funcional a una inmunoglobulina en un agrupamiento de anticuerpos en una composición.

[0170] En formas de realización de la presente invención, los sitios aceptores de acilo se modifican genéticamente en una inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma, ya sea mediante inserción de una lisina entre dos residuos de aminoácidos naturales o mediante la sustitución de un aminoácido natural por una sustitución con lisina. Los residuos lisina modificados se pueden ubicar en una o más posiciones por toda la secuencia de una inmunoglobulina. El contexto óptimo para un sitio aceptor de acilo no solo depende de la posición, sino que también requiere que el residuo de aminoácido adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada no sea un residuo de aminoácido ácido; y que el residuo de aminoácido adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada no sea un residuo de aminoácido ácido o un residuo prolina. La tecnología de conjugación con MTGasa puede utilizar estos sitios modificados para conjugar una variedad de agentes funcionales que contienen al donante de acilo en la elaboración de conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC), anticuerpos biespecíficos, inmunotoxinas u otros complejos de mAb-proteína. En otra forma de realización, la combinación de múltiples sitios aceptores de acilo modificados, aumenta la relación de fármaco a anticuerpo (DAR) teórica para cada sitio aceptor de acilo modificado. El aumento de la DAR de un ADC resulta en el

suministro de más agentes funcionales a un sujeto por anticuerpo monoclonal, lo cual permite DAR definidas, una mejor homogeneidad de productos y una menor dosificación al paciente.

[0171] En formas de realización provistas en la presente, en donde hay por lo menos dos residuos lisina modificados adicionales, aumenta la relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina basado en el número de residuos lisina modificados adicionales. Por ejemplo, cuando hay dos residuos lisina modificados, que da como resultado un anticuerpo con cuatro sitios de transamidación y una relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 4:1. A modo de otro ejemplo, cuando hay tres residuos lisina modificados, que da como resultado un anticuerpo con seis sitios de transamidación y una relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 6:1.

Inmunoglobulinas conjugadas

[00172] En la presente también se divulgan inmunoglobulinas conjugadas que comprenden cualquiera de las inmunglobulinas o porciones de unión al antígeno de las mismas, divulgadas en la presente, en donde el residuo lisina modificado es un residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, y está conjugado con un agente funcional que comprende un sustrato donante de acilo, en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina. Otras formas de realización adicionales incluyen inmunglobulinas conjugadas que comprenden cualquiera de las inmunglobulinas, o porciones de unión al antígeno de las mismas, divulgadas en la presente, en donde el residuo lisina modificado es un

residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina, y está conjugado sobre un sustrato donante de acilo, en donde el sustrato donante de acilo comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo, en donde el grupo reactivo se puede hacer reaccionar con un agente funcional después de la conjugación del sustrato donante de acilo con la inmunoglobulina, o una porción de unión al antígeno de la misma.

[00173] En una forma de realización, los residuos de aminoácidos que flanquean a la lisina modificada también están modificados, por ejemplo, mutados para optimizar la secuencia de un sitio aceptor de acilo lisina modificado sobre una inmunoglobulina. Por ejemplo, el residuo de aminoácido adyacente e inmediatamente posterior del residuo lisina modificado (por ejemplo, posición de aminoácido +1) se puede mutar a cualquier residuo de aminoácido distinto de prolina o un residuo de aminoácido ácido. El residuo de aminoácido adyacente e inmediatamente anterior al residuo lisina modificado (por ejemplo, posición de aminoácido -1) se puede mutar a cualquier residuo de aminoácido distinto de un residuo de aminoácido ácido.

[00174] En una forma de realización, el residuo de aminoácido adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) se puede mutar a lisina, arginina, histidina, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptofano. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es glicina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es lisina. En una

forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es alanina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es valina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es leucina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es isoleucina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es metionina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es fenilalanina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es tirosina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es triptofano. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es serina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es treonina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es cisteína. En una forma de

realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es asparagina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es glutamina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es histidina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) es arginina. En una forma de realización, en donde el residuo de aminoácido adyacente e inmediatamente posterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) no es prolina, ácido aspártico o ácido glutámico.

[00175] En una forma de realización, el residuo de aminoácido adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) se puede mutar a lisina, arginina, histidina, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, prolina, alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptofano. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es glicina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es lisina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es alanina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada

(posición de aminoácido -1) es valina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es leucina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es isoleucina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es metionina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es fenilalanina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es tirosina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es triptofano. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es serina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es treonina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es cisteína. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es asparagina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es glutamina. En una forma de

realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es histidina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es prolina. En una forma de realización, el residuo de aminoácido mutado adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido -1) es arginina. En una forma de realización, en donde el residuo de aminoácido adyacente e inmediatamente anterior a la lisina modificada (posición de aminoácido +1) no es ácido aspártico o ácido glutámico.

[00176] En algunas formas de realización, la inmunoglobulina puede ser una inmunoglobulina humanizada. En otras formas de realización, la inmunoglobulina es humana. En otra forma de realización, la inmunoglobulina es quimérica.

[00177] El sustrato donante de acilo que comprende un residuo glutamina y un grupo reactivo también puede comprender un conector, “L”. Asimismo, los agentes funcionales que contienen un sustrato donante de acilo que comprende un residuo glutamina puede tener un conector entre el agente funcional y la porción del sustrato donante de acilo de la molécula. Los conectores pueden ser conectores no clivables o conectores clivables. Los ejemplos de conectores incluyen, por ejemplo, conectores que contienen disulfuro, conectores basados en acetal y conectores basados en cetal. En algunos aspectos, el conector puede ser un conector no clivable. Los conectores no clivables adecuados incluyen, pero en un sentido no taxativo, polietilenglicol (PEG) o un alquilo. En algunas formas de realización, el conector puede comprender PEG. En algunos aspectos, el conector puede ser

un conector clivable. Los conectores clivables adecuados incluyen, por ejemplo, valina-citrulina-para-aminobencilo. En algunos aspectos, el conector puede ser un conector que contiene disulfuro. En algunos aspectos, el conector puede ser un conector basado en acetal. En algunos aspectos, el conector puede ser un conector basado en cetal.

[00178] Las inmunoglobulinas conjugadas de la invención comprenden un agente funcional. Los agentes funcionales adecuados incluyen, por ejemplo, un agente terapéutico o un agente de diagnóstico. Los agentes funcionales adecuados incluyen, por ejemplo, fluoróforos, colorantes fluorescentes, polipéptidos, inmunoglobulinas, antibióticos, ácidos nucleicos, radionúclidos, conectores químicos, moléculas pequeñas, quelantes, lípidos y fármacos. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un fluoróforo. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un colorante fluorescente. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un polipéptido. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender una inmunoglobulina. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un antibiótico. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un ácido nucleico (tal como ADN o ARN). En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un radionúclido. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender una molécula pequeña. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un quelantes (por ejemplo, DOTA, CHX-A”-DTPA, NOTA, entre otros). En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un lípido. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender un fármaco. En algunos aspectos, el agente funcional puede comprender una combinación de cualquiera de los agentes

funcionales enumerados precedentemente.

[00179] Por lo tanto, las inmunglobulinas conjugadas divulgadas incluyen, pero en un sentido no taxativo, conjugados de inmunoglobulina-fluoróforo, conjugados de inmunoglobulina-colorante fluorescente, conjugados de inmunoglobulina-polipéptido, conjugados de inmunoglobulina-inmunoglobulina, conjugados de inmunoglobulina-antibióticos, conjugados de inmunoglobulina-ácido nucleico, conjugados de inmunoglobulina-radionúclido, conjugados de inmunoglobulina-conector químico, conjugados de inmunoglobulina-moléculas pequeñas, conjugados de inmunoglobulina-quelante, conjugados de inmunoglobulina-lípido y conjugados de inmunoglobulina-fármaco.

[00180] Cualquiera de las inmunoglobulinas divulgadas en la presente se puede conjugar con cualquiera de los agentes funcionales divulgados en la presente. Por ejemplo, la inmunoglobulina conjugada puede comprender un fluoróforo, colorante fluorescente, polipéptido, inmunoglobulina, antibiótico, ácido nucleico, radionúclido, conector químico, molécula pequeña, quelante, lípido o fármaco.

[00181] En algunas formas de realización, la inmunoglobulina se puede conjugar con un agente antineoplásico de molécula pequeña, tal como una auristatina. En algunos aspectos, el agente funcional puede ser la auristatina F (AuF). Por lo tanto, las inmunoglobulinas conjugadas divulgadas incluyen cualquiera de las inmunoglobulinas divulgadas precedentemente conjugadas con la auristatina F (conjugado AuF-T135K).

Composiciones farmacéuticas

[00182] En la presente también se proveen composiciones

farmacéuticas. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas pueden comprender cualquiera de las inmunoglobulinas divulgadas en la presente. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas pueden comprender cualquiera de las inmunoglobulinas conjugadas que se divulgan en la presente. En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende la inmunoglobulina conjugada y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Moléculas de ácidos nucleicos que codifican inmunoglobulinas conjugables y células huésped que comprenden las mismas

[00183] En la presente también se proveen moléculas de ácido nucleico que codifican cualquiera de las inmunglobulinas conjugables, o porciones de unión al antígeno de las mismas, que se divulgan en la presente. A modo de ejemplo, en una forma de realización, la molécula de ácido nucleico codifica una inmunoglobulina conjugable que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena liviana y en donde la inmunoglobulina conjugable codificada comprende un residuo lisina modificado, y en donde el residuo lisina modificado es un residuo lisina insertado o un residuo de aminoácido natural que se ha mutado en un residuo lisina. El residuo lisina modificado de la inmunoglobulina o porciones de unión al antígeno de las mismas, está conjugado con el residuo glutamina de un sustrato donante de acilo, generando de esa manera la inmunoglobulina conjugada.

[00184] También se divulgan células huésped que comprenden cualquiera de las moléculas de ácido nucleico o plásmidos divulgados que codifican la inmunoglobulina conjugable, o porciones de unión al antígeno de

las mismas. Las células huésped adecuadas incluyen, pero en un sentido no taxativo, células de mamífero, células bacterianas, células de levadura, células de insecto, por nombrar unos pocos.

[00185] Los siguientes ejemplos se proveen a fin de describir algunas de las formas de realización que se divulgan en la presente. Los ejemplos pretenden ilustrar, y no limitar, las formas de realización divulgadas.

EJEMPLOS

[00186]

Ejemplo 1:

[00187] Materiales y métodos

Mutagénesis dirigida al sitio

[00188] Las mutaciones se generaron usando QuikChange XL de Stratagene de acuerdo con el protocolo del proveedor. Las mutaciones deseadas se confirmaron mediante secuenciación de ADN.

Mutagénesis de supresión

[00189] Se elaboraron fragmentos HC para la expresión de Fab mediante PCR, amplificando la secuencia directriz de HC por la bisagra que terminaba en varios codones 3'. Los fragmentos de la PCR se clonaron en un plásmido de expresión de mamífero basado en pcDNA3.1 usando un kit de clonación de HD In-Fusion de acuerdo con el protocolo del proveedor (CLONTECH).

Transfección y generación de líneas celulares estables

[00190] Por cada mililitro de células a transfectar con ExpiFectamina, se incubaron 333,3 ng de plásmido HC y 333,3 ng de plásmido LC durante 5-10 min en 50 µl de Opti-MEM (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA). Asimismo,

se hizo contacto de 2,67 µl de ExpiFectamina en 50 µl de Opti-MEM. La solución de ExpiFectamina se agregó a la mezcla de ADN y se incubó durante 20-30 min a temperatura ambiente. Se agregó una mezcla de ADN:ExpiFectamina a las células bajo agitación suave y se incubaron a 37 °C, con 8% de CO_2, agitación a 125 rpm. Al día siguiente, se agregaron 5 µl de potenciador 1 y 50 µl de potenciador 2 por ml de células a la transfección continuándose con la incubación por otros 7-10 días.

[00191] Se seleccionaron las agrupaciones estables que expresan el anticuerpo mediante adicción de 1 ml de transfectantes a 14 ml de DMEM en un recipiente T75 con blasticidina 5 µg/ml y zeocina 400 µg/ml (Invivogen, San Diego, CA) uno a tres días después de la transfección. Después que las células resistentes al fármaco habían crecido hasta confluencia, se reemplazó el medio por medio de expresión FreeStyle 293 durante 24 a 48 h. Las células se desprendieron físicamente golpeando el frasco (la tripsinización dio como resultado una baja viabilidad, no se muestran los datos) y luego se sembraron a razón de $6x10^5$ células/ml en 30 ml de medio de expresión FreeStyle 293 en un frasco de agitación de 125 ml. Los cultivos se incubaron a 37 °C en 8% de CO_2 con agitación a 125 rpm.

Producción de mAb y Fab

[00192] Las agrupaciones de líneas celulares transfectadas de manera estable se sembraron a razón de 0,6 a $1x10^6$ células/ml en medio de expresión FreeStyle 293. Las células se incubaron a 37 °C, 8% de CO_2, agitación a 125 rpm. Dos días después que el cultivo alcanzó una densidad de 1 x 10^6 células/ml, los cultivos se alimentaron con concentraciones finales de Select Soytone (BD Biosciences, San Jose, CA) 10 g/l, ácido valérico 5 mM (Sigma

Aldrich, St. Louis, MO) y concentrado de lípidos CD 1:100 (ThermoFisher, Waltham, MA). Cuando la viabilidad celular era menor que un 50% (7-10 días), los cultivos se centrifugaron durante 1 h a 8000 rpm en un rotor Beckman JLA8.1000. Luego se filtró el sobrenadante a través de un filtro PES de 0,2 µm y se guardó a 4 °C o -20 °C hasta su purificación.

Purificación de mAb y Fab

[00193] Los mAb se purificaron usando uno de dos métodos. Para sobrenadantes de mAb y Fab de menos de 10 ml, se empleó cromatografía de afinidad usando un método de purificación por lotes con una resina de proteína A o resina anti-kappa, respectivamente. Los sobrenadantes de mAb y Fab mayores de 25 ml se purificaron usando columnas de proteína A o anti-kappa preempaquetadas, respectivamente.

Purificación por lotes

[00194] Se equilibró una resina de Proteína A de gran capacidad Prosep-vA (Millipore, Billerica, MA) con DPBS, y se agregaron 100 µl a entre 3 y 6 ml de muestra. Después de una incubación a 4 °C por entre 1 hora y toda la noche, la resina se lavó tres veces con 1 ml de DPBS y se centrifugó a 18.000 x *g* durante 30 s. La muestra se eluyó de la resina mediante adición de 400 µl de glicina 0,1 M, pH 2,9, seguido por centrifugación a 18.000 x *g* durante 30 s. La muestra se neutralizó con 40 µl de Tris 1 M, pH 8,0. La solución amortiguadora se intercambió usando 0,5 ml de filtros de corte 10k Amicon Ultra (Millipore, Billerica, MA) mediante concentración de la muestra hasta ~ 100 µl por centrifugación a 18,000 x *g* durante 3 a 5 minutos. La muestra concentrada se diluyó en 400 µl de DPBS, seguido por centrifugación. El proceso se repitió por un total de cuatro veces.

Purificación de la columna

[00195] Se equilibró una columna de proteína A o HiTrap KappaSelect (GE Healthcare, Little Chalfont, RU) con 10 volúmenes de columna (CV) de fosfato de sodio 20 mM, EDTA 10 mM, pH 7,2. Luego se cargó la muestra, seguido por lavado del material no unido con 10 CV de solución amortiguadora de equilibrio. La muestra se eluyó usando 5 CV de glicina 0,1 M, pH 2,9. Se agruparon las fracciones que contienen los mAb y se dializaron en DPBS usando un equipo MWCO 20K Slide-A-Lyzer (ThermoFisher, Waltham, MA).

Síntesis del sustrato Z-Gln-Gly

[00196] El sustrato Z-Gln-Gly-OH se obtuvo de Bachem y el sustrato Z-Gln-Gly-CAD-biotina se obtuvo de ZEDIRA (Figura 2).

Z-Gln-Gly-pentafluorofenil éster (Z-Gln-Gly-PFP)

[00197] La síntesis se realizó como describió Pasternack (Pasternack et al., 1997), con modificaciones (Figura 3). Se disolvieron Z-Gln-Gly (328,8 mg, 0,975 mmol) y pentafluorofenol (Sigma, 183,3 mg, 0,996 mmol) en 10 ml de *N,N'*-dimetilformamida (DMF). Luego se agregó EDAC-HCl (Sigma, 201 mg, 1,04 mmol) y la reacción se incubó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 2 h. Se agregaron 100 ml de éter dietílico frío a la reacción y se precipitó durante la noche a -80 °C. El producto crudo se recolectó mediante centrifugación y se recristalizó a partir de 20 ml de metanol a 60 °C. El producto final se lavó con éter dietílico frío y se secó sobre un flujo de N_2. El rendimiento final era de 219,04 mg (44,7%). Espectrometría de masa-ionización por electroatomización (ESI-MS) (infusión directa en 50% de acetonitrilo en 0,1% de ácido fórmico) m/z 504,0 ([M+H], 86%), 526,0 ([M+Na], 100%), 542,0 ([M+K], 22%).

Z-Gln-Gly-propilazida (Z-Gln-Gly-N_3)

[00198] Se disolvieron Z-Gln-Gly-PFP (21,24 mg, 4,22 x 10^{-5} mol) y azidopropilamina (Click Chemistry Tools, 42,2 µl de una solución madre 0,91 M en DMF, 3,84 x 10^{-5} mol) en 0,42 ml de volumen final de DMF. La reacción se agitó bajo N_2 durante la noche a temperatura ambiente. El producto se purificó mediante HPLC usando 0,1% de ácido fórmico en H_2O/0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo como fase móvil. El producto se secó *in vacuo*. El rendimiento final era de 10,7 mg (60,4%). ESI-MS (purificación en gradiente) m/z 420,2 ([M+H], 100%), 442,1 ([M+Na], 32%).

Z-Gln-Gly-PEG_2-biciclononino (Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN)

[00199] Se disolvieron Z-Gln-Gly-PFP (18,4 mg, 3,66 x 10^{-5} mol) y N-[(1R,8S,9s)-biciclo[6.1.0]non-4-in-9-ilmetiloxicarbonil]-1,8-diamino-3,6-dioxooctano (Sigma Aldrich) en 0,37 ml de volumen final de DMF. La reacción se agitó bajo N_2 durante la noche a temperatura ambiente. El producto se purificó mediante HPLC usando 0,1% de ácido fórmico en H_2O/0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo como fase móvil. El producto se secó *in vacuo*. El rendimiento final era de 0,6 mg (2%). ESI-MS (purificación en gradiente) m/z 688,2 ([M+H], 100%), 710,2 ([M+Na], 69%).

Z-Gln-Gly-PEG_2-auristatina F (Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF)

[00200] Se disolvió Z-Gln-Gly-PFP (22,2 mg, 4,37 x 10^{-5} mol) en 0,85 ml de DMF y se agregó 1,2-etilendiamina (2,3 x 10^{-5} l, 3,5 x 10^{-4} mol) y se mezcló. La reacción se agitó bajo N_2 durante la noche a temperatura ambiente. El producto se purificó mediante HPLC usando 0,1% de ácido fórmico en H_2O/0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo como fase móvil. El producto se secó *in vacuo*. El rendimiento final de Z-Gln-Gly-NH_2 era de 3,8 mg (23%). ESI-MS (purificación en gradiente) m/z 380,1 ([M+H], 100%). Se disolvieron Z-

Gln-Gly-NH2 (3,8 mg, 1,01 x 10^{-5} mol) y NHS-PEG_2-AuF (10,3 mg, 1,03 x 10^{-5} mol) en 0,2 ml de DMF. Se agregó trietilamina (14 µl, 1 x 10^{-4} mol) y la reacción se incubó bajo N_2 durante la noche a temperatura ambiente. La mitad de la reacción se purificó mediante HPLC usando 0,1% de ácido fórmico en H_2O/0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo como fase móvil. El producto se secó *in vacuo*. El rendimiento final de CBZ-Gln-Gly-PEG_2-AuF era de 3,8 mg (60%). ESI-MS (purificación en gradiente) m/z 634,0 ($[M+H]^{2+}$, 100%), 645,1 ($[M+Na]^{2+}$, 45%). 1267,0 ([M+H], 16%).

Reacción con la transglutaminasa microbiana

[00201] Se pusieron mAb, a un rango de concentraciones de entre 100 µg/ml y 2,5 mg/ml, en contacto con 785 µM de Z-Gln-Gly-biotina (Zedira, Darmstadt, Alemania), Z-Gln-Gly-N_3, Z-Gln-Gly-BCN o Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF con 1 U/ml de transglutaminasa microbiana (Zedira, Darmstadt, Alemania) en DPBS durante al menos 16 h a 37 °C.

Ensayo con mTGasa de alto rendimiento

[00202] Se incubaron mAb a concentraciones que variaban en un rango entre 500 ng/ml y 10 µg/ml con Z-Gln-Gly-biotina 60 µM y 0,1 U/ml de mTGasa (Zedira) en DPBS durante por lo menos 16 h a 37 °C. Se recubrió una placa de 96 pocillos con 1 µg/ml del mAb Fcγ IgG de cabra anti-humana (Jackson ImmunoResearch) durante la noche a 4 °C. Después de lavar la placa, las reacciones de mTGasa de la noche se diluyeron 1:10 en 50 µl de DPBS, se agregaron a la placa y se incubaron durante 1 h a 22 °C. A continuación, la placa se lavó y se agregaron 0,1 µg/ml de estreptavidina-peroxidasa de rábano picante (HRP) (Jackson ImmunoResearch) a los pocillos. La placa se lavó nuevamente y se cuantificaron las muestras biotiniladas

unidas a estreptavidina-HRP en unidades fluorescentes relativas (RFU) usando el sustrato QuantaBlue (Thermo) de acuerdo con el protocolo del proveedor.

Análisis mediante cromatografía líquida de ultra presión (UPLC)/ESI-MS de la conjugación del mAb

[00203] Se diluyeron anticuerpos purificados a 1 mg/ml en DPBS (si era inferior a 1,0 mg/ml las muestras se dejaron a la concentración original). Las reacciones que contienen dimetilsulfóxido (DMSO) se desalaron usando una columna de desalado Spin Zeba. Luego los mAb se deglicosilaron usando PNGasa F (NEB) o bien se digirieron en fragmentos Fab'_2 y Fc mediante IdeS (Promega). Para desglicosilar a los mAb, se agregaron solución amortiguadora G7 (5 ó 10 µl) y PNGasa F (1 ó 2 µl) al mAb (50 ó 100 µl). La reacción se incubó en un microondas Discover (CEM) durante 2 ciclos: 1.) potencia del microondas a 10 W, 37 °C, 10 min, y luego una pausa de 3-5 min; 2.) potencia del microondas a 2 W, 37 °C, 10 min. Se redujo una porción de la muestra deglicosilada mediante adición de ditiotreitol (DTT) a una concentración final de 20 mM, seguido por incubación a 60 °C durante 3 min. Para generar los fragmentos Fab'_2 y Fc, se agregaron 50 U/µl de IdeS a 0,5 mg/ml de mAb y se incubaron a 37 °C durante 0,5-1 h. Las muestras de IdeS se redujeron o no.

[00204] Luego se analizaron las muestras usando un espectrómetro de masa Waters Acquity UPLC y Q-T de Premier. Las muestras (0,5-2 µg de cada una) se inyectaron en una microcolumna de desalado MassPrep a 65 °C, se eluyeron de la columna con 5 min de equilibrio en 95% de fase móvil A, un gradiente por 10 min (5-90% de B) y nuevo equilibrio por 10 min en 95% de fase móvil A, a 0,05 ml/min. La fase móvil A era 0,1% de ácido fórmico en agua. La fase móvil B era 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo El

espectrómetro de masa Q-Tof se corrió en la modalidad V, ion positivo, con detección en el rango de 500-4000 m/z. Los parámetros de la fuente fueron: voltaje capilar, 2,25 kV (anticuerpo intacto)-2,50 kV (anticuerpo reducido); voltaje del cono de muestreo, 65,0 V (anticuerpo intacto) o 50,0 V (anticuerpo reducido); temperatura de la fuente, 100 °C; temperatura de desolvatación, 250 °C; flujo gaseoso de desolvatación, 550 l/h. El pico de proteína se desarrolló usando la función MassLynx MaxEnt 1.

Cromatografía líquida de fase reversa (LC)-MS

[00205] Las muestras se analizaron usando cromatografía líquida de fase reversa. Las muestras que contienen 100 µl de ADC a la concentración de 1-2 mg/ml se redujeron con DTT 20 mM a 60 °C durante 3 minutos. Las muestras se analizaron usando HPLC Waters Alliance con detectores SQD y PDA. Cada muestra se inyectó en una columna Proteomix RP-1000 (5 µ, 4,6 X 150 mm, Sepax) a 65 °C. Para los mutantes LC y HC, la separación de LC y HC se realizó con 3,0 min de equilibrio en 75% de fase móvil A (0,1% de TFA en agua) y un gradiente de 27 minutos (25-55% de fase móvil B [0,1% de TFA en agua]) a una velocidad de flujo de 1 ml/min.

[00206] El espectrómetro de masa SQD se corrió en la modalidad V, ion positivo, con detección en el rango de 200-2.000 m/z. Los parámetros de la fuente fueron: voltaje capilar, 3,20kV; voltaje del cono de muestreo, 40 °C; temperatura de la fuente, 150°C; temperatura de desolvatación, 250 °C; flujo gaseoso de desolvatación, 700 l/h. Tiempo de barrido, 1 segundo. El pico de proteína se desarrolló mediante la función MassLynx MaxEnt 1. El detector PDA se encontraba a 280 nm.

[00207] La DAR se calculó basado en la intensidad de señal relativa

de la LC no conjugada y conjugada y HC no conjugada y conjugada. La DAR total se calculó usando la siguiente ecuación: DAR total = (DAR LC+DAR HC) x 2.

Ejemplo 2:

[00208]

Análisis de las lisinas expuestas al solvente sobre anticuerpos IgG

[00209] A fin de estudiar la disponibilidad de lisinas expuestas al solvente sobre anticuerpos IgG, se examinaron las estructuras cristalinas de un Fab IgG1-kappa (4F3F), un Fab IgG1-lambda (4HK0) y Fc IgG1 (1FC1) por potenciales sitios aceptores de acilo. Dado que la mTGasa tiende a preferir las glutaminas y lisinas del sustrato expuestas al solvente dentro de bucles (Spolaore, 2012), se resaltaron las lisinas expuestas al solvente usando Discovery Studio v4.5 con un radio de sonda de 1,4 Å (Figura 4). Hay 7 lisinas expuestas al solvente en el anticuerpo 01 VH con 3 en giros o bucles. Ya que la cantidad de lisinas puede variar entre mAb debido a la utilización de diferentes familias de regiones variables de línea germinal e hipermutación somática, también se analizó la exposición al solvente de las lisinas en la región VH de otros cinco anticuerpos basado en posiciones análogas de los residuos en la estructura 4F3F. Estas regiones VH contienen potencialmente 1-5 lisinas expuestas al solvente con 1 ó 2 presentes en un giro o bucle. En el anticuerpo 01 Vκ hay 6 lisinas expuestas al solvente y 4 se encuentran en bucles o giros. Las regiones VK de otros cuatro anticuerpos contienen potencialmente 3 a 5 lisinas expuestas al solvente con 2 en un bucle o giro. El anticuerpo 05 utiliza una cadena lambda, y la exposición al solvente de la lisinas se determinó usando la estructura cristalina de 4HK0 basado en la

similitud de secuencia de la cadena liviana. El anticuerpo 05 tiene potencialmente 2 lisinas expuestas al solvente en el dominio Vλ y solamente 1 en un bucle. Los dominios constantes de la IgG_1 tienen 23 lisinas expuestas al solvente con 13 en bucles o giros (Figura 6). La región constante kappa tiene 8 lisinas con 5 en un giro o bucle. La región lambda tiene 6 lisinas expuestas al solvente con la mitad en bucles o giros. En total, los anticuerpos analizados presentaron un rango entre 42 y 50 lisinas expuestas al solvente en bucles o giros por mAb.

[00210] Para determinar si la transglutaminasa microbiana puede transamidar un residuo lisina nativo sobre un anticuerpo IgG, los anticuerpos se incubaron con Z-Gln-Gly-CAD-biotina y mTGasa a 37 °C durante la noche. Las muestras se digirieron con IdeS y se redujeron con DTT, y las masas de los fragmentos LC, Fd y Fc se analizaron mediante espectrometría de masa. Se observaron dos picos de masa correspondientes a las glicoformas G0F (+1445 Da) y G1F (+1608 Da) por cada Fc. El anticuerpo 04 también contenía un sitio de glicosilación N-ligado en VH y se observaron dos especies de glicano, los glicanos G2FS y G2FS2. Todas las muestras carecían de una lisina C-terminal (128 Da), como lo demuestra la diferencia de -130 a -132 Da entre la masa observada y la masa teórica para el Fc. Aunque hay 42-50 potenciales lisinas aceptoras de acilo en los diferentes anticuerpos, sorprendentemente ni HC o LC fueron modificados por el sustrato donante de acilo (Figura 7, Tabla 1).

[Tabla 1]

Tabla 1: Análisis mediante ESI-MS de anticuerpos en contacto con un donante de acilo y una transglutaminasa microbiana

ZQG-CAD-biotina: +631 Da

	LC			Fd				Fc			
	Calcula	Observ	ΔMasa	Calcula	Observad	Glicano	ΔMasa	Calcula	Glicano	Observ	ΔMasa

	do	ado		do	o			do		ado	
Anticuerpo 02	23751	23750	-1	25073	25071		-2	25328	G0F	25198	-130
								25491	G1F	25360	-131
Anticuerpo 03	23478	23478	0	26097	26097		0	25388	G0F	25258	-130
								25551	G1F	25420	-131
Anticuerpo 01	23216	23213	-3	25072	25069		-3	25328	G0F	25198	-130
								25491	G1F	25359	-132
Anticuerpo 04	23532	23530	-2	27566	27564	G2FS	-2	25296	G0F	25166	-130
				27857	27855	G2FS2	-2	25459	G1F	25327	-132
Anticuerpo 05	22655	22653	-2	26340	26337		-3	25328	G0F	25198	-130
								25491	G1F	25360	-131
Anticuerpo 06	23472	23470	-2	25383	25381		-2	25328	G0F	25198	-130
								25491	G1F	25359	-132

Tabla 1: Las masas de LC, Fd y Fc se determinaron mediante ESI-MS. La masa teórica de cada fragmento se determinó mediante la secuencia de aminoácidos restada de la masa observada para determinar el cambio en la masa (Δmasa). Un Δmasa de -128 Da se debe al clivaje de Lys447. El Fc está glicosilado con uno o dos oligosacáridos, G0F o G1F.

Ejemplo 3:

[00211]

Mutación de residuos de aminoácidos naturales en lisina para crear un sitio aceptor de acilo

[00212] Dado que no hay sitios aceptores de acilo en los mAb IgG1 humanos, se realizó una mutagénesis por barrido con lisina con el Anticuerpo 01 para identificar las regiones que podían ser modificadas para introducir uno o más sitios aceptores de acilo. Con el fin de aumentar las probabilidades de identificar nuevos sitios aceptores de acilo, la mutagénesis se limitó a los residuos expuestos al solvente dentro de los bucles o giros de las regiones constantes de la HC de IgG1 humana y las LC kappa y lambda (Figura 6). Los mAb mutantes fueron examinados inicialmente por la transamidación usando un ensayo basado en ELISA mediante incubación de los mutantes con mTGasa y Z-Gln-Gly-CAD-biotina durante la noche a 37 °C. Los mAb se

capturaron sobre una placa recubierta con anti-Fcγ y los mAb biotinilados se detectaron mediante estreptavidina conjugada con HRP. Se incluyeron el Anticuerpo 01 de tipo salvaje y el Anticuerpo 01-L (que está transamidado en Lys447) como controles negativos y positivos, respectivamente. La señal para el Anticuerpo 01-L de control positivo era mayor que 12.000 RFU y para los mAb mutantes variaba en un rango de entre ~1100 RFU y ~11,000 RFU (Figura 7).

[00213] La transamidación de todos los CH1 y mutantes de la bisagra superior con Z-Gln-Gly se analizó mediante ESI-MS para determinar si el porcentaje de conjugación se correlaciona con la señal RFU observada en el ensayo ELISA. Las muestras se incubaron con mTGasa y Z-Gln-Gly durante la noche a 37 °C, y se analizaron sus masas mediante ESI-MS. La señal RFU del ELISA se correlacionaba mayormente con los datos de ESI-MS, donde valores de RFU mayores que 7000 correspondían a >70% de conjugación de los mutantes S136K, D221K, T223K y H224K (Figura 7). La señal RFU para T135K y T225K era menor que 7000, pero dichos mutantes estaban entre un 80,4% y un 100% conjugados, respectivamente. Por el contrario, el mutante G137K tenía un valor de RFU de 8616, pero solo estaba un 38,9% conjugado. Por ello, en tanto una señal RFU >7000 correspondía a un alto porcentaje de transamidación, hubo unos pocos falsos positivos y falsos negativos. En lugar de conducir un examen con ESI-MS de bajo rendimiento de los mutantes remanentes, se usó un corte de >4000 RFU para recolectar muestras de CH2 y CH3 para su análisis. Dado que solamente dos muestras kappa y ninguna lambda eran mayores que 4000 RFU, también se analizaron muestras mayores que 3000 RFU.

[00214] La reacción de transamidación se realizó mediante incubación de Z-Gln-Gly-CAD-biotina y mTGasa durante la noche a 37 °C con los mutantes de CH2 M252K, E283K, A287K y N297K; los mutantes CH3 P343K, G385K, G420K, H433K, L443K, S444K y P445K; los mutantes kappa D151K, L201K, S202K y E213K; y los mutantes lambda V147K, Q187K y E213K, y subsiguiente análisis con ESI-MS (Figura 7). Se analizaron tres mutantes de CH1 adicionales, S191K, S192K y L193K, con ESI-MS, pero no se incluyeron en el examen con ELISA inicial. Entre estos mutantes, el mutante L193K de CH1, el mutante M252K de CH2, el mutante P445K de CH3, los mutantes L201K y S202K de kappa, y el mutante E213K de lambda estaban más de un 70% conjugados (Figura 7). Los resultados para el mutante N297K de CH2 no fueron concluyentes debido a una señal muy baja.

[00215] Los mutantes identificados por tener la mayor eficacia de conjugación se volvieron a analizar en un solo experimento usando el sustrato de Z-Gln-Gly-CAD-biotina. La región de conjugación se confirmó mediante digestión de las muestras con IdeS y reducción antes del análisis con ESI-MS para generar fragmentos Fd (CH1 y bisagra), Fc (CH2 y CH3) y LC. Nuevamente, la conjugación con N297K no era concluyente debido a una baja señal de Fc a pesar de las señales altas de Fd y LC. La transamidación de muestras se correlacionaba en todos los casos con el dominio que contiene la mutación de lisina. Los mutantes de T135K y P445K se conjugaron a 100%, y la conjugación con M252K era cercana al 100% (Figura 8). Las mutaciones S136K y S221K se habían conjugado en más de un 80%. Los otros tres mutantes de bisagra presentaban eficiencias de conjugación menores que un 50%. Ambos mutantes LC se habían conjugado en más de un 80%.

Ejemplo 4:

[00216]

Inserción de un residuo lisina para crear un sitio aceptor de acilo

[00217] Los residuos Ser190 a Thr195 forman un giro beta que conecta las hebras E y F. El barrido con lisina por esta área expuesta solamente mostró un sitio – en la posición 193 – como un sitio donante de acilo aceptable. Esta región forma una hélice alfa, y era posible que esta estructura secundaria impidiera la transamidación en esta región. A fin de interrumpir potencialmente la estructura en esta región, se insertó una lisina entre Ser191 y Ser192, entre Ser192 y Leu193 o entre Leu193 y Gly194. Las muestras se incubaron con mTGasa y Z-Gln-Gly-CAD-biotina durante la noche a 37 °C, y sus masas se analizaron mediante ESI-MS. La inserción de una lisina entre Ser191 y Ser192 o entre Ser192 y Leu193 se transamidó en un 100%, pero no cuando se insertaba entre Leu193 y Gly194 (Tabla 2).

[Tabla 2]

Tabla 2: Transamidación de una lisina insertada

Z-Gln-Gly-CAD-biotina: +631Da

	Secuencia	Calculado	Observado	ΔMasa	% conjugado
S191.K.S192	SS**K**SLGT	48937	49565	628	100,0%
S192.K.L193	SSS**K**LGT	48937	49565	628	100,0%
L193.K.G194	SSSL**K**GT	48937	48934	-3	0,0%

Los mAb se incubaron con Z-Gln-Gly-CAD-biotina y una mTGasa durante la noche a 37 °C. Las masas de los mAb reducidos se analizaron mediante ESI-MS (no se muestran los datos) y el porcentaje de conjugación con Z-Gln-Gly-CAD-biotina (Δmasa = 631 Da) se determinó igual que antes. La DAR se determinó dividiendo la Δmasa por la masa de Z-Gln-Gly-CAD-biotina.

Ejemplo 5:

[00218]

Transamidación resultante de la adición de una lisina al extreme C-terminal de LC

[00219] Se había demostrado previamente que el residuo Lys447 C-terminal de la HC es un sitio de transamidación cuando el clivaje de Lys447 es bloqueado por un residuo C-terminal adicional en la posición 448, véase la Solicitud Provisional de Patente de los EEUU N°: 62/269.138, presentada el 18 de diciembre, 2015, y PCT/US2016/067165 presentada el 16 de diciembre, 2016, cuyos contenidos completados de cada de uno se incorpora expresamente en la presente a modo de referencia. Se modificó una lisina en el extremo C-terminal de la LC para determinar si la extensión con una sola lisina C-terminal es suficiente para actuar como un sitio aceptor de acilo. A diferencia de la lisina C-terminal nativa en la HC, una lisina C-terminal sobre la LC no era clivada por una carboxipeptidasa (Tabla 3). Sin embargo, esta lisina modificada no era un sitio aceptor de acilo. Una modificación de adición de una leucina adicional en el extremo C-terminal de la lisina modificada (LC-KL), como un motivo Lys-Leu en el extremo C-terminal de la HC, es transamidada eficazmente. Sin embargo, la LC-KL no era transamidada. La cisteína C-terminal nativa (Cys214) en la LC forma un enlace disulfuro entre cadenas con la HC, y esta región está enterrada en las estructuras cristalinas de esta región (no se muestran los datos). Podría ser que un impedimento estérico o la falta de exposición al solvente impida la transamidación. Se agregó una sola leucina entre Cys214 y la lisina en un intento por hacer que la lisina sea más accesible a la MTGasa. Nuevamente, no se observó clivaje para la lisina C-terminal, y no se observó transamidación del motivo LK. Sin embargo, el 9,1%

de las LC con el motivo LKL era transamidado. Para extender la lisina alejándola de la interfase LC-HC, se insertó un conector Gly-Ser entre Cys214 y la lisina. Esta extensión dio como resultado el clivaje de una lisina C-terminal (GGSGK). A protección del clivaje de la lisina mediante adición de una leucina C-terminal (GGSGKL) dio como resultado LC con un 77,8% de transamidación.

[Tabla 3]

Tabla 3: Transamidación de una adición C-terminal de una lisina a la LC

Z-Gln-Gly-CAD-biotina: +631Da

	Calculado	Observado	ΔMasa	% conjugado
Anticuerpo 01-LC-K	23340	23343	3	0,0%
	23340	23344	4	
Anticuerpo 01-LC-KL	23453	23457	4	0,0%
Anticuerpo 01-LC-LK	23453	23457	4	0,0%
Anticuerpo 01-LC-LKL	23566	23569	3	9,1%
	23566	23570	4	
	23566	24201	635	
Anticuerpo 01-LC-GGSGK	23598	23473	-125	0,0%
	23598	23474	-124	
Anticuerpo 01-LC-GGSGKL	23711	23714	3	77,8%
	23711	24345	634	

Los mAb se incubaron con Z-Gln-Gly-CAD-biotina y una mTGasa durante la noche a 37 °C. Las masas de las LC reducidas se analizaron mediante ESI-MS y se determinó el porcentaje de conjugación con Z-Gln-Gly-CAD-biotina (Δmasa = 631 Da) como en la (Tabla 1).

Ejemplo 6:

[00220]

Análisis de donantes de acilo adicionales

[00221] Una utilidad de las conjugaciones con un aceptor de acilo sobre un mAb es en la elaboración de ADC específicos del sitio. La

conjugación de los agentes funcionales con un mAb se podría efectuar mediante uno de dos métodos. Primero, un método de 2 pasos requeriría la conjugación por mTGasa de una lisina con un donante de acilo que tiene un grupo reactivo, tal como BCN, DBCO, TCO, azido (N_3), alquino, tetrazina o maleimida. El segundo paso comprende la conjugación de un agente funcional con el grupo reactivo usando, por ejemplo, una química click sin cobre o una química tiol reactiva. Z-Gln-Gly-N_3 no se encuentra disponible comercialmente; por ello se agregó aminopropil-N_3 al grupo hidroxilo de Z-Gln-Gly como se describió en la sección de Métodos. Se incubó el Anticuerpo 01 que tiene mutaciones de lisina en HC o LC con Z-Gln-Gly-N3 o Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN y mTGasa igual que antes. Las muestras se desalaron y analizaron mediante LC-MS para determinar la adición del sustrato al mAb. Se agregó eficazmente Z-Gln-Gly-N_3 (>75% de conjugación o DAR 1,5) para la mayoría de las sustituciones con lisina (Tabla 4). Los sitios de transamidación más permisibles fueron HC-S135K, HC-L193K, HC-D221K, HC-M252K, HC-N297K, HC-P445K y LC-L201K. Todos los mutantes HC-T136K, HC-T223K, HC-T225K, LC-S202K y LC-GGSGKL están transamidadas en >75% con Z-Gln-Gly-CAD-biotina (Figura 7), pero no con Z-Gln-Gly-N_3. Por ello, no todos los donantes de acilo eran transamidados igualmente en el mismo sitio aceptor de acilo. Esto también lo demostró Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN, donde no se había transamidado eficazmente ningún sitio aceptor de acilo (Tabla 4). Contrario a Z-Gln-Gly-N_3, el porcentaje de transamidación por Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN no varió ampliamente entre los sitios aceptores de acilo. Por ejemplo, había un 32% de diferencia en transamidación de T135K y S136K por Z-Gln-Gly-N_3, pero solamente un 4% de diferencia con Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN.

[Tabla 4]

Tabla 4: Transamidación con varios donantes de acilo

Mutación de HC	Z-Gln-Gly-N_3	Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN	Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF	Especies de DAR
T135K	89,1%	27,1%	51,4%	1
S136K	59,6%	23,1%	16,1%	1
L193K	81,5%	63,7%	23,3%	1
D221K	55,1%	31,5%	39,7%	1
	8,5%			2
T223K	48,7%	0,0%	ND	1
H224K	55,7%	17,3%	ND	1
T225K	34,1%	0,0%	ND	1
M252K	89,0%	15,6%	82,8%	1
N297K	27,6%	6,0%	46,5%	1
	41,3%	0,0%	30,4%	2
	23,7%	0,0%	4,5%	3
P445K	73,0%	49,6%	48,7%	1

Mutación de LC	Z-Gln-Gly-N_3	Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN	Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF	DAR
L201K	100,0%	52,5%	92,0%	1
S202K	58,5%	0,0%	44,5%	1
GGSGKL	69,5%	0,0%	44,5%	1

Los mAb se incubaron con Z-Gln-Gly-N_3, Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN o Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF y mTGasa a 37 °C durante la noche. Las masas de los mAb reducidos se analizaron mediante LC-MS (no se muestran los datos), y el porcentaje de conjugación con Z-Gln-Gly-CAD-biotina (Δmasa = 631 Da) se determinó como en la (Tabla 1).

[00222] Notablemente, la conjugación con D221K y N297K dio como resultado múltiples sitios de conjugación en la HC. La mutación D221K es adyacente a Lys222, que no es típicamente un sitio aceptor de acilo. Quizás la presencia de una lisina adyacente facilita un nivel bajo de transamidación de Lys222. Se debe notar que solo el sustrato Z-Gln-Gly-N_3 está conjugado en más de un sitio en el mutante D221K. La estructura de Z-Gln-Gly-N_3 es más

pequeña que los demás sustratos evaluados (Figura 2), y es probable que el impedimento estérico del segundo sitio de conjugación bloquea su transamidación por los otros sustratos.

[00223] La mutación N297K elimina el sitio de glicosilación en Asn297. Los mAb aglicosilados adoptan una estructura diferente que las formas glicosiladas. La mutación N297Q también dio como resultado un mAb aglicosilado y afecta la estructura de una manera tal que el residuo Gln295 sea transamidada luego por una variedad de sustratos aceptores de acilo (Mindt, T.L. *et al.,* 2008, *Modification of different IgG1 antibodies via glutamine and lysine using bacterial and human tissue transglutaminase*, *Bioconjug. Chem* 19: 271-278; Jeger, S. *et al.,* 2010, *Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase*, *Angew. Chem Int Ed Engl* 49: 9995-9997; Dennler, P. *et al.,* 2014, *Transglutaminase-based chemo-enzymatic conjugation approach yields homogeneous antibody-drug conjugates*, *Bioconjug. Chem* 25: 569-578). Es probable que N297K cambia la confirmación de la región CH2 dando como resultado lisinas nativas que ahora se vuelven sitios aceptores de acilos para Z-Gln-Gly-N_3.

[00224] Un segundo método de conjugación comprende un solo paso de conjugación en el cual se sintetiza un agente funcional con un grupo donante de acilo. Este método se evaluó sintetizando un grupo Z-Gln-Gly sobre PEG2-auristatina F (Z-Gln-Gly-PEG2-AuF). El sustrato Z-Gln-Gly-PEG2-AuF se incubó con el Anticuerpo 01 HC y los mutantes de lisina LC y mTGasa durante la noche a 37 °C. Las muestras se desalaron y analizaron mediante LC-MS para determinar la adición del sustrato al mAb. Todos los mutantes HC evaluados demostraron cantidades variables de conjugación (Tabla 4). La

eficacia de conjugación en determinados sitios no se correspondía con la eficacia de conjugación observada con Z-Gln-Gly-N_3. La conjugación con Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF era baja para T135K, L193K y D221K pero alta para Z-Gln-Gly-N_3. L201K era el más eficiente, con un 92% de los LC conjugadas con Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF. Nuevamente, N297K mostró múltiples sitios de conjugación, pero la eficacia no era tan alta como con Z-Gln-Gly-N_3.

Ejemplo 7:

[00225]

Generación de múltiples sitios aceptores de acilo sobre un solo anticuerpo

[00226] Un mAb mutante con uno sitio aceptor de acilo modificado da como resultado una DAR teórica de 2. Al combinar múltiples sitios aceptores de acilo modificados, la DAR teórica aumenta en 2 por cada sitio. Un aumento en la carga de fármaco de un ADC da como resultado el suministro de más fármacos citotóxicos a la célula blanco por mAb, lo cual puede permitir una dosificación menor al paciente. Para determinar si múltiples sitios aceptores de acilo podrían resultar en un mAb con una relación entre un agente funcional y una inmunoglobulina mayor que 2, los mAb se modificaron para incluir la mutante L201K o S202K de LC en combinación con las mutaciones T135K o S136K de CH1, las mutaciones S136K-N297K de CH1-CH2, las mutaciones S136K-N297K-P445K de CH1-CH2-CH3 o las mutaciones T135K-L448 de CH1-CH3 para obtener mAb con 4, 6, 8 ó 6 sitios aceptores de acilo, respectivamente.

[00227] Las muestras basadas en T135K se incubaron con mTGasa y Z-Gln-Gly-CAD-biotina durante la noche a 37 °C, y sus masas se analizaron

mediante LC-MS después de una reducción. Las LC L201K se habían conjugado un 100% en todas las muestras (Tabla 5). La S202K de LC en el mutante T135KHC individual mostró más del doble de eficacia que el mutante doble T135K-L448HC (69,8% versus 31,8%). La T135K estaba un 100% conjugado cuando se combinaba solo con la mutación L201KLC, resultando en un DAR de 4,0. En combinación con la mutación S202KLC, la conjugación se redujo a un 88,7%, con un DAR promedio de 3,17. La combinación de la mutación T135K con L448HC resultó en un 100% de conjugación con los mAb. Sin embargo, la DAR era heterogénea con un 77,1% que contiene 2 biotinas por HC y 22,9% que contiene solo 1 biotina dando un DAR promedio de 3,54. Cuando se combinaban las mutaciones HC dobles con una mutación LC, caía la eficacia de la conjugación con la HC. La cantidad de especies de DAR 1 fue de más del doble y las especies de DAR 2 cayeron entre 2,3 y 6,5 veces. A pesar que estos dos mAb tenían una DAR potencial de 6, la DAR promedio era menor que 4.

[Tabla 5]

Tabla 5: La combinación de mutaciones de lisina dio como resultado múltiples sitios aceptores de acilo en un solo mAb

	% de conjugación de HC		% de conjugación de LC	DAR prom
Z-Gln-Gly-CAD-biotina	DAR 1	DAR 2	DAR 1	
T135KHC/L201KLC	100,0%	0,0%	100,0%	4,00
T135KHC/S202KLC	88,7%	0,0%	69,8%	3,17
T135K-L448HC	22,9%	77,1%	0,0%	3,54
T135K-L448HC/L201KLC	56,0%	11,9%	100,0%	3,59
T135K-L448HC/S202KLC	52,8%	33,2%	31,8%	3,02

	% de conjugación de CH1	% de conjugación de LC	DAR prom
	DAR 1	DAR 1	
S136KHC/S202KLC	85,5%	72,5%	3,16
S136K-N297KHC/S202KLC	88,1%	59,7%	2,95
S136K-N297K-P445KHC/S202KLC	84,5%	56,0%	2,80

Los mAb se incubaron con Z-Gln-Gly-CAD-biotina y una mTGasa durante la noche a 37 °C. Las masas de los mutantes T135K reducidos se analizaron mediante LC-MS y el porcentaje de conjugación con Z-Gln-Gly-CAD-biotina (Δmasa = 631 Da) se determinó igual que antes. Los mAb mutantes con S136K se digirieron con IdeS, se redujeron y se analizaron mediante ESI-MS. La señal de los fragmentos Fc era demasiado baja como para poder analizarla.

[00228] Las muestras que contienen la mutación S136KHC se incubaron con mTGasa y Z-Gln-Gly-CAD-biotina durante la noche a 37 °C, y sus masas se analizaron mediante ESI-MS después de digestión y reducción con IdeS. La CH1 y la cadena liviana de todas las muestras se habían transamidado (Tabla 5). S136K estaba conjugada entre un 84,5% y 88,1% en todas las muestras. La transamidación de S202K era mayor que en el mutante S136K individual versus los mutantes de HC dobles y triples (72,5% versus 56% o 59,7%). La DAR para S136KHC/S202KLC era de 3,16 de 4 sitios potenciales. La señal ESI-MS para los fragmentos Fc que contienen la mutación N297K era muy baja, y no se pudo determinar la eficacia de conjugación. Por ello, las DAR para los mutantes de HC dobles y triples eran por lo menos de 2,95 y 2,8.

[00229] También se examinó la transamidación de múltiples sitios por

otro sustrato donante de acilos. Los mutantes basados en T135K con Z-Gln-Gly-N_3, Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN o Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF y mTGasa durante la noche a 37 °C. La conjugación con los sitios L201K y S202K de LC por cada uno de los sustratos era similar entre estos mAb de mutaciones múltiples y las mutaciones individuales L201K y S202K que se muestran en la Tabla 4, excepto que no se observó ninguna conjugación de Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN con las mutaciones de LC (Figura 11). Los dos mutantes que contienen una sola mutación T135K más una sola mutación en LC demostraron una eficacia de conjugación con T135K similar a la T135K única en la Tabla 4 para todos los sustratos donantes de acilo. El agregado de la segunda mutación L448 dio como resultado mezclas de muestras con DAR 1 y DAR 2 para la HC. Las muestras transamidadas más eficazmente fueron T135KHC/L201KLC+Z-Gln-Gly-N_3 (DAR 3,57 de 4), T135K-L448HC+Z-Gln-Gly-N_3 (DAR 3,1 de 4) y T135K-L448HC/L201KLC+Z-Gln-Gly-N_3 (DAR 5,04 de 6).

Ejemplo 8:

[00230]

Análisis de las sustituciones de lisina en otros isotipos de IgG

[00231] Los Fc de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 son un 89,2% idénticos (Figura 10, secuencia de alineamiento), por ello era posible que las inserciones o sustituciones de lisina en las posiciones en IgG2, IgG3 y IgG4 de manera análoga a IgG1 podrían ser sitios aceptores de acilo modificados para la mTGasa. Primero, se analizaron las IgG2, IgG3 e IgG4 de tipo salvaje para determinar si hay algún sitio aceptor de acilo específico nativo para estos isotipos. Se incubaron mAb con mTGasa y Z-Gln-Gly-CAD-biotina durante la noche a 37 °C. Las muestras se digirieron con IdeS y las masas de los Fc se

analizaron mediante ESI-MS. Al igual que con IgG1, no se observó transamidación con las IgG2, IgG3 o IgG4 de tipo salvaje (Tabla 6).

[Tabla 6]

Tabla 6: IgG2, IgG3 e IgG4 no tienen sitios aceptores de acilo.
Z-Gln-Gly-CAD-biotina: +631Da

	Glicano	Calculado	Observado	ΔMasa	% conjugado
IgG2	G0F	25362	25232	-130	0,0%
	G1F	25525	25394	-131	
IgG3	G0F	25396	25266	-130	0,0%
	G1F	25559	25428	-131	
IgG4	G0F	25344	25214	-130	0,0%
	G1F	25507	25376	-131	

Los mAb se incubaron con Z-Gln-Gly-CAD-biotina y mTGasa a 37 °C durante la noche, seguido por digestión con IdeS para generar los fragmentos $F(ab')_2$ y Fc. Las masas de los fragmentos Fc generados con IdeS se analizaron mediante ESI-MS como antes, y se determinó el porcentaje de conjugación con Z-Gln-Gly-CAD-biotina (Δmasa=631 Da) como se divulga en la presente.

[00232] Se efectuaron sustituciones de lisina en las posiciones análogas de las IgG1 (M252, N297 y P445). Excepto por IgG4 que codifica una leucina en la posición 445, no hay diferencias en estos residuos entre los isotipos (Figura 10). Se incubaron los mAb mutantes con mTGasa y Z-Gln-Gly-CAD-biotina durante la noche a 37 °C. Las muestras se digirieron con IdeS y las masas de los Fc se analizaron mediante ESI-MS. Los mutantes N297K y M252K eran transamidados eficazmente con los mutantes N297K, dando más de un sitio de conjugación por HC al igual que con la IgG1 (Tabla 7). Ambos IgG2-N297K y IgG4-N297K contenía 2 sitios aceptores de acilo en tanto IgG3 contenía 3. El mutante P445K fue el único transamidado eficazmente para el

isotipo IgG2. La transamidación de P445K solo era del 62,6% y 50,6 para la IgG3 y la IgG4, respectivamente.

[Tabla 7]

Tabla 7: Los sitios aceptores de acilo modificados en Fc IgG1 también eran sitios aceptores en IgG2, IgG3 e IgG4.
ZQG-CAD-biotina: 631 Da

	Calculado	Glicano	Observado	ΔMasa	% del total	% de conjugación
IgG2 N297K	23803	-	24434	631	78,6%	100,0%
			25059	1256	21,4%	
IgG3 N297K	23837	-	24468	631	28,2%	100,0%
			25099	1262	40,8%	
			25730	1893	31,0%	
IgG4 N297K	23785	-	24416	631	81,6%	100,0%
			25047	1262	18,4%	
IgG2 M252K	25231	G0F	25231	0	14,2%	85,8%
	25231	G0F	25862	631	69,5%	
	25394	G1F	26024	630	16,3%	
IgG3 M252K	25265	G0F	25265	0	7,4%	92,6%
	25265	G0F	25896	631	50,7%	
	25428	G1F	26058	630	41,9%	
IgG4 M252K	25213	G0F	25844	631	57,4%	100,0%
	25376	G1F	26006	630	42,6%	
IgG2 P445K	25265	G0F	25895	630	64,7%	100,0%
	25428	G1F	26058	630	35,3%	
IgG3 P445K	25299	G0F	25299	0	21,1%	61,6%
	25462	G1F	25461	-1	17,3%	
	25299	G0F	25930	631	34,3%	
	25462	G1F	26092	630	27,4%	
IgG4 L445K	25231	G0F	25231	0	25,7%	50,6%

	25394	G1F	25393	-1	23,7%	
	25231	G0F	25862	631	27,6%	
	25394	G1F	26024	630	23,0%	

Los mAb se incubaron con Z-Gln-Gly-CAD-biotina y mTGasa a 37 °C durante la noche, seguido por digestión con IdeS para generar los fragmentos $F(ab')_2$ y Fc. Las masas de los fragmentos Fc generados con IdeS se analizaron mediante ESI-MS como antes, y se determinó el porcentaje de conjugación con Z-Gln-Gly-CAD-biotina (Δmasa=631 Da) como se divulga en la presente.

Ejemplo 9:

[00233]

Sitios de transamidación en la región Fab'

[00234] La bisagra de la IgG es un conector flexible entre CH1 y CH2, y por ende es posible que esta flexibilidad permitiría una transamidación de los aceptores de acilo en esta región. Zhang, *et al., 3D Structural Fluctuation of IgG1 Antibody Revealed by Individual Particle Electron Tomography*, *Sci Rep*, (2015) 5: 9803. Además, los mutantes de la bisagra superior, D221K, T223K, H224K y T225K, son transamidados eficazmente; sin embargo, no hubo transamidación de los mutantes de las bisagras media o inferior. Esta falta de transamidación se puede deber a restricciones estructurales de los enlaces disulfuro intercatenarios y la proximidad a CH2, respectivamente. Para determinar si estos residuos se pueden transamidar cuando eran liberados de cualquier restricción estructural, las mutaciones de lisina se efectuaban en el contexto de un Fab' que contiene toda la región bisagra con los residuos Cys226 y Cys229 mutados en alanina (DTHTAPPAPAPELL).

[00235] La transaminación de los Fab' mutantes se determinó

mediante ESI-MS igual que antes usando Z-Gln-Gly-CAD-biotina como donante de acilo. Las masas de la porción HC del Fab' eran las esperadas excepto por el mutante L235K. Esta mutación da como resultado un residuo lisina C-terminal que se clivó, probablemente debido a la carboxipeptidasa B como con la IgG de longitud completa. Harris *et al., Structural characterization of a recombinant CD4-IgG hybrid molecule*, *Eur J Biochem*, (1990) 194: 611-620; Harris, *Processing of C-terminal lysine and arginine residues of proteins isolated from mammalian cell culture*, *J Chromatogr. A*, (1995) 705: 129-134; Dick, Jr. *et al., C-terminal lysine variants in fully human monoclonal antibodies: investigation of test methods and possible causes*, *Biotechnol. Bioeng.*, (2008) 100: 1132-1143. Si bien no se observó transamidación de la IgG de longitud completa, se vio una cantidad menor de transamidación (4,7%) en el Fab' de tipo salvaje, posiblemente en Lys222 (Figura 9). La mutagénesis por barrido de lisina del Fab' reveló varios sitios aceptores de acilo en las posiciones D221, T223, H224, T225, P230 y E233. Estos Fab' se transamidaron con 1 ó 2 biotinas, con una sobre la lisina modificada y la segunda sobre una lisina nativa.

[00236] Dado que la estructura secundaria cumple un gran rol en la determinación de si se transamida una lisina, y es poco probable que la estructura secundaria de la bisagra entre los mutantes Fab' cambie significativamente, fue inesperado que no se transamidaran el Lys222 nativo y los mutantes C226K, P227K, C229K, A231K, P232K, L234K y L235K. Se analizaron las secuencias primarias que rodean a las mutaciones de lisina. Se había demostrado previamente que un residuo C-terminal (+1) para un aceptor de acilo afecta la transamidación; específicamente un residuo +1 ácido o

prolina, da como resultado poca o ninguna transamidación; véase, por ejemplo, la Solicitud Provisional de Patente de los EEUU N°: 62/269.138, presentada el 18 de diciembre, 2015, y PCT/US2016/067165, presentado el 16 de diciembre, 2016, cuyos contenidos completos de cada uno se incorpora expresamente en la presente a modo de referencia. Los mutantes C226K, P227K, C229K y A231K tienen todos un +1 prolina y el P232K tiene un +1 glutamato. Además, Lys222 y L234K tienen un residuo -1 ácido. Es posible que cualquiera de los residuos ácidos que flanquean un aceptor de acilo inhiba la transamidación. Por ende, se efectuaron mutaciones de alanina para mutar ya sea el residuo ácido -1 o +1 o +1 prolina. En efecto, la mutación de los residuo ácidos y prolina dio como resultado una transamidación eficaz de las sustituciones de lisina (Tabla 8). La mutación D221A aumentó la transamidación de 5% a 66%. De manera similar, la mutación de los residuos ácidos -1 o +1 en los Fab' P232K,E233A y E233A,L234K dio como resultado una mayor transamidación de entre 46% y 93% y entre 62% y 86%, respectivamente. La mutación de una +1 prolina presentaba resultados similares para los mutantes de lisina C226K (52% al 71%), P227K (57% al 81%), C229K (33% al 91%) y A231K (22% al 93%).

[00237] El efecto de la longitud de la bisagra sobre la transamidación de los mutantes T223K, H224K, T225K, P228K, P230K y E233K se analizó mediante supresión saldo el residuo +1 adyacente. La eliminación de los residuos C-terminal de la bisagra no tuvieron un efecto negativo sobre la transamidación del sitio aceptor de acilo modificado para los mutantes T223K, H224K y T225K, y una mayor transamidación de los mutantes P228K, P230K y E233K (Tabla 8).

[Tabla 8]

Tabla 8: Las mutaciones de lisina en la bisagra en un Fab', pero no un mAb, eran aceptores de acilos.

		% de conjugación		
		+1 biotina	+2 biotinas	Total
M9-Fab	DKTHTAPPAPAPELL	4,7%		4,7%
D221A	**A**KTHTAPPAPAPELL	65,9%		65,9%
D221K	**K**KTHTAPPAPAPELL	89,6%		89,6%
T223K	DK**K**HTAPPAPAPELL	51,1%	34,2%	85,3%
T223K-H	DK**K**H	56,6%	25,9%	82,5%
H224K	DKT**K**TAPPAPAPELL	87,7%	2,6%	90,2%
H224K-T	DKT**K**T	83,6%	5,4%	89,0%
T225K	DKTH**K**APPAPAPELL	69,6%	12,2%	81,8%
T225K-A	DKTH**K**A	62,6%	14,2%	76,8%
C226K	DKTHT**K**PPAPAPELL	52,2%		52,2%
C226K,P228A	DKTHT**KA**PAPAPELL	60,1%	11,2%	71,3%
P227K	DKTHTA**K**PAPAPELL	56,8%		56,8%
P227K,P228A	DKTHTA**KA**APAPELL	62,6%	17,9%	80,5%
P228K	DKTHTAP**K**APAPELL	16,5%		16,5%
P228K-A	DKTHTAP**K**A	65,8%	28,7%	94,4%
C229K	DKTHTAPP**K**PAPELL	32,5%		32,5%
C229K,P230A	DKTHTAPP**KA**APELL	77,3%	13,3%	90,6%
P230K	DKTHTAPPA**K**APELL	63,9%	14,8%	78,7%
P230K-A	DKTHTAPPA**K**A	75,7%	17,1%	92,8%
A231K	DKTHTAPPAP**K**PELL	22,0%		22,0%
A231K,P232A	DKTHTAPPAP**KA**ELL	79,3%	13,6%	92,9%
P232K	DKTHTAPPAPA**K**ELL	40,6%	5,5%	46,2%
P232K,E233A	DKTHTAPPAPA**KA**LL	85,0%	7,7%	92,6%
E233K	DKTHTAPPAPAP**K**LL	51,5%		51,5%
E233K-L	DKTHTAPPAPAP**K**L	82,4%	9,0%	91,4%
L234K	DKTHTAPPAPAPE**K**L	53,2%	8,5%	61,7%
E233A,L234K	DKTHTAPPAPAP**AK**L	75,4%	10,9%	86,3%
L235K	DKTHTAPPAPAPEL**K**	7,8%		7,8%

Los Fab' mutantes de bisagra mutante purificados fueron seleccionados para la transamidación mediante incubación de mTGasa con Z-Gln-Gly-CAD-biotina durante la noche a 37 °C. Se analizaron las masas de HC mediante ESI-MS y se determinó el porcentaje de conjugación.

Ejemplo 10:

[00238]

Generación de moléculas de anticuerpo diméricas

[00239] Además de la transamidación mediada por mTGasa entre un donante de acilo de molécula pequeña y un aceptor de acilo de molécula grande, se analizó la transamidación de los mutante Fab con un mAb que contiene un donante de acilo. El mutante de mAb N297Q contiene dos sitios donantes de acilo en las posiciones 295 y 297. Jeger *et al., Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase*, *Angew. Chem Int Ed Engl*, (2010) 49: 9995-9997. Los mutantes de Fab', D221K, H224K, T225K, P228K, P230K y E233K, se incubaron con N297Q y mTGasa durante la noche a 37 °C. Las muestras se redujeron y analizaron con SDS-PAGE. Los mAb y Fab' no conjugados darán bandas en 23 kDa (LC), 25 kDa (Fab-Vh-CH1), 38 kDa (mTGasa) y 49 kDa (HC). Una sola conjugación de mAb-Fab' resultará en una banda a 73 kDa y la conjugación de dos Fab' con un mAb dará como resultado una banda a 98 kDa. En efecto, todas las muestras contienen bandas a ambos ~75 y ~100 kDa (Figura 11).

Conclusión de los Ejemplos

[00240] Dado el número de lisinas nativas en los bucles y giros expuestos dentro de un anticuerpo, fue inesperado no encontrar ningún aceptor de acilo adecuado sobre ningún anticuerpo evaluado. Estos resultados contrastan claramente con el concepto previo en el campo, incluyendo aquellos informados por Mindt *et al.,* 2008, quienes supuestamente demostraron la conjugación de un promedio de 0,3 moléculas de un colorante fluorescente con un residuo lisina natural sobre el anticuerpo chCE7. Presuntamente, Mindt

también informó un nivel bajo (0,1 moléculas/anticuerpo) de transamidación de un sustrato aceptor de acilo para el mismo anticuerpo, chCE7. Sin embargo, numerosas publicaciones posteriores no pudieron repetir los hallazgos de Mindt (véase Strop *et al.,* 2013; Jeger *et al.,* 2010; y Siegmund *et al.,* 2015). Específicamente, Jeger indicó que “no se observó modificación de los chCE7 o RTX nativos con ninguno de los sustratos” (véase Jeger *et al.,* 2010). Por ello, los hallazgos divulgados en Mindt probablemente se debían ya sea a la fluorescencia basal del ensayo o específico del aceptor o donante de acilo ubicados en las regiones variables de chCE7.

[00241] Aunque no se encontraron aceptores de acilo sobre los anticuerpos monoclonales de tipo salvaje, las sustituciones de un solo aminoácido lisina sorprendentemente reveló varias posiciones por todo el un anticuerpo que se pueden modificar para que sean aceptores de acilo. Se identificó por lo menos un sitio en cada uno de los dominios de la región constante de las HC y LC (Figura 12). Más allá de su posición en los bucles o giros expuestos al solvente, no había una clara secuencia consenso que rodea los sitios aceptores de acilo. Los ejemplos de secuencias de los sitios que fueron transamidados mayores que un 70% fueron $KSK_{135}SG$, $STK_{136}GG$, $SSK_{193}GT$, $TLK_{252}IS$, $QYK_{297}ST$, $LSK_{445}G$*, $QGK_{201}SS$, $GLK_{202}SP$, $PTK_{213}CS$. Se encontraron secuencias similares rodeando a las lisinas que no fueron transamidadas, tal como en CH1 ($SSK_{133}ST$), CH3 ($LTK_{360}NQ$) y kappa ($QLK_{126}SG$, $LSK_{183}AD$).

[00242] Un residuo ácido o prolina que flanquea una lisina impidió la eficacia de transamidación, como lo demuestran las mutaciones en la bisagra de Fab. Además de mutar un residuo en una lisina, el sitio aceptor de acilo

puede ser modificado mediante mutación de los residuos que flanquean una lisina existente. Sobre la base de la transamidación de Lys222 en el mutante D221A de Fab, sería posible la mutación de otros residuos prolina o ácidos que flanquean la lisina nativa por todo el mAb. Por ejemplo, las lisinas $PK_{246}P$, $PK_{248}D$, $TK_{290}P$, $GK_{317}E$ y $DK_{414}S$ de IgG1, las lisinas $SK_{169}D$ y $EK_{188}H$ de kappa y las lisina $EK_{207}T$ de lambda están flanqueadas por residuos ácidos y prolina, y la mutación en algo distinto de un residuo ácido o prolina puede crear un sitio aceptor de acilo en dicha lisina particular. Además, sería posible que algunos sitios faltaban en la mutagénesis por barrido de lisina debido a que la lisina mutante es adyacente a un residuo ácido o prolina, como fue el caso de varios mutantes de bisagra del Fab.

[00243] También se mostró que la estructura que rodea al residuo afecta la transamidación. Al eximir el núcleo y la región de bisagra inferior de cualquier estructura contribuida por CH2 y/o los enlaces disulfuro entre cadenas por medio de la generación de fragmentos Fab, las lisinas que no fueron transamidados en el contexto de un mAb fueron transamidadas en un Fab. En el contexto de un mAb de longitud completa con enlaces disulfuro entre cadenas en las cisteínas 226 y 229, P230K y E233K no fueron transamidados. Sin embargo, estos residuos fueron transamidados en el contexto de un fragmento Fab y ningún enlace disulfuro entre cadenas. Un enlace disulfuro que flanquea un sitio aceptor de acilo no impide por sí mismo la transamidación, ya que la posición +1 en el mutante E213K de lambda es un enlace disulfuro entre cadenas, y el mutante era transamidado. Por ende, ya sea un cambio de la estructura tridimensional de la región de bisagra mediante eliminación de los enlaces disulfuro intercatenarios y/o la eliminación de

posibles restricciones estéricas del dominio CH2 cercano, permitió la transamidación de lisinas en estos sitios.

[00244] La mTGasa se ha investigado con anterioridad como un medio para transamidar glutaminas mediante modificación de los mAb con uno de dos métodos. Josten, *et al., Use of microbial transglutaminase for the enzymatic biotinylation of antibodies*, *J Immunol. Methods*, (2000) 240: 47-54; Mindt, *et al., Modification of different IgG1 antibodies via glutamine and lysine using bacterial and human tissue transglutaminase*, *Bioconjug. Chem*, (2008) 19: 271-278; Jeger, *et al., Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase*, *Angew. Chem Int Ed Engl*, (2010) 49: 9995-9997; Strop, *et al., Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates*, *Chem Biol*, (2013) 20: 161-167. Si bien es eficaz en la conjugación de sustratos basados en amina en los mAb, ambos métodos tienen desventajas. El prime abordaje requiere la desglicosilación del mAb ya sea enzimáticamente o mediante mutagénesis. Mindt, *et al., Modification of different IgG1 antibodies via glutamine and lysine using bacterial and human tissue transglutaminase*, *Bioconjug. Chem*, (2008) 19: 271-278; Jeger, *et al., Site-specific and stoichiometric modification of antibodies by bacterial transglutaminase*, *Angew. Chem Int Ed Engl*, (2010) 49: 9995-9997. Los mAb aglicosilados sufren un cambio de conformación que disminuye la estabilidad térmica, aumenta la susceptibilidad a proteasas y aumenta los índices de agregación. Mimura, *et al., The influence of glycosylation on the thermal stability and effector function expression of human IgG1-Fc: properties of a series of truncated glycoforms*, *Mol Immunol*., (2000) 37: 697-706; Kwon, *et al., Effect of glycosylation on the stability of alpha1-*

antitrypsin toward urea denaturation and thermal deactivation, *Biochim. Biophys. Acta*, (1997) 1335: 265-272; Wang, *et al., pH dependent effect of glycosylation on protein stability*, *Eur J Pharm Sci*, (2008) 33: 120-127; Yamaguchi, *et al., Glycoform-dependent conformational alteration of the Fc region of human immunoglobulin G1 as revealed by NMR spectroscopy*, *Biochim. Biophys. Acta*, (2006) 1760: 693-700; Arnold, *et al., The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins*, *Annu Rev Immunol*., (2007) 25: 21-50; Zheng, *et al., The impact of glycosylation on monoclonal antibody conformation and stability*, *MAbs*., (2011) 3: 568-576. La sustitución N297K dio como resultado un sitio de transamidación, y el uso de este sitio también tiene la misma desventaja que la mutación N297Q.

[00245] El segundo abordaje comprende la modificación de una marca de glutamina de 4 aminoácidos, LLQG, por cualquiera de los extremos terminales o dentro de una región expuesta al solvente del mAb. Strop, *et al., Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates*, *Chem Biol*, (2013) 20: 161-167. La adición de los 4 aminoácidos aumenta la probabilidad de una respuesta inmunogénica en un paciente que reduciría la eficacia del ADC. Por el contrario, las modificaciones que se describen en la presente utilizan sustituciones de aminoácidos simples o de un solo aminoácido, por ejemplo, lisina, inserciones como sitios de conjugación, reduciendo de esa manera la probabilidad de generar una respuesta inmunológica en los pacientes. Además, se pueden usar múltiples sitios por todos los dominios constantes de IgG, kappa y lambda si se encuentra que un sitio confiere una propiedad indeseable a la mAb, tal como

una mayor agregación o inmunogenicidad.

[00246] En resumen, se pueden modificar los sitios aceptores de acilo en un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno, ya sea mediante inserción de una lisina entre dos residuos nativos o mediante una sustitución de lisina en varias posiciones por toda la IgG1-4, kappa o lambda. El contexto óptimo para un sitio aceptor de acilo no solo es dependiente de la posición, sino que tampoco requiere un residuo ácido en la posición -1 o +1 o ninguna prolina en la posición +1. La tecnología de conjugación con transglutaminasas microbianas puede utilizar estos sitios modificados para conjugar una variedad de agentes funcionales que contienen al donante de acilo en la elaboración de ADC, anticuerpos biespecíficos, inmunotoxinas u otros complejos de mAb-proteína.

[00247] Los especialistas en el arte podrán apreciar que es posible efectuar numerosos cambios y modificaciones en las formas de realización preferidas de la invención y que dichos cambios y modificaciones se pueden realizar sin apartarse del espíritu de la invención. Por ello, se pretende que las reivindicaciones adjuntas abarcan todas dichas variaciones equivalentes que caen dentro del verdadero espíritu y alcance de la invención.

LISTADO DE SECUENCIAS INFORMAL

[00248]

[Tabla 9-1]

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
1	4F3F-VH	QVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYS FTGYTMNWVKQSHGKSLEWIGLITPYNG ASSYNQKFRGKATLTVDKSSSTAYMDLL SLTSEDSAVYFCARGGYDGRGFDYWGS GTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS

		GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPC
2	4F3F-VK	DIELTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSV SYMHWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASG VPGRFSGSGSGNSYSLTISSVEAEDDATY YCQQWSKHPLTFGSGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
3	4HK0-VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYT FTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPN SGGTNYAQKFQGWVTMTRDTSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCARGGLEPRSVDYYY YGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKHHHHHH
4	4HK0-VK	QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGI PERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYY CQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSN NKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPTECS
5	1FC1	THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPQVKFNWYV DGVQVHNAKTKPREQQYNSTYRVVSVLT VLHQNWLDGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
6	Anticuerpo 02HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

		EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
7	Anticuerpo 02LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[Tabla 9-2]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
8	Anticuerpo 03HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
9	Anticuerpo 03LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
10	Anticuerpo 01HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
11	Anticuerpo 01LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
12	Anticuerpo 04HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV

		KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
13	Anticuerpo 04LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
14	Anticuerpo 05HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-3]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
15	Anticuerpo 05LC	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
16	Anticuerpo 06HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD

		GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
17	Anticuerpo 06LC	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
18	gamma 1 humana	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
19	kappa humana	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	lambda humana	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
21	Anticuerpo 01HC-A118K	KSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-4]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
22	Anticuerpo 01HC-S119K	AKTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

		HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
23	Anticuerpo 01HC-T120K	ASKKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
24	Anticuerpo 01HC-G122K	ASTKKPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	Anticuerpo 01HC-S131K	ASTKGPSVFPLAPKSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM

		HEALHNHYTQKSLSLSPGK
26	Anticuerpo 01HC-S132K	ASTKGPSVFPLAPSKKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-5]

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
27	Anticuerpo 01HC-S134K	ASTKGPSVFPLAPSSKKTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
28	Anticuerpo 01HC-T135K	ASTKGPSVFPLAPSSKSKSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
29	Anticuerpo 01HC-S136K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTKGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA

		PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
30	Anticuerpo 01HC-G137K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSKGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
31	Anticuerpo 01HC-G138K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGKTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-6]

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
32	Anticuerpo 01HC-T139K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGKAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY

		PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
33	Anticuerpo 01HC-E152K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPKPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
34	Anticuerpo 01HC-P153K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEKVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
35	Anticuerpo 01HC-S160K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNKGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
36	Anticuerpo 01HC-A162K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGKLTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT

		CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-7]

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
37	Anticuerpo 01HC-L163K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGAKTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
38	Anticuerpo 01HC-T164K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALKSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
39	Anticuerpo 01HC-S165K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTKGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD

		GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
40	Anticuerpo 01HC-G166K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
41	Anticuerpo 01HC-V167K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGKHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-8]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
42	Anticuerpo 01HC-S176K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QKSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
43	Anticuerpo 01HC-S177K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSKGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

		HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
44	Anticuerpo 01HC-G178K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSKLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
45	Anticuerpo 01HC-L179K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGKYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
46	Anticuerpo 01HC-P189K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVKSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM

		HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-9]

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
47	Anticuerpo 01HC-S190K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPKSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
48	Anticuerpo 01HC-S191K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSKSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
49	Anticuerpo 01HC-S192K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
50	Anticuerpo 01HC-L193K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSKGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA

		PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
51	Anticuerpo 01HC-G194K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLKTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-10]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
52	Anticuerpo 01HC-T195K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
53	Anticuerpo 01HC-Q196K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY

		PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
54	Anticuerpo 01HC-T197K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQKYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
55	Anticuerpo 01HC-P206K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKKSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
56	Anticuerpo 01HC-S207K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPKNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-11]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
57	Anticuerpo 01HC-E216K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

		QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVKPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
58	Anticuerpo 01HC-P217K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEKKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
59	Anticuerpo 01HC-S219K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKKCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
60	Anticuerpo 01HC-D221K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCKKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD

		GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
61	Anticuerpo 01HC-T223K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKKHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-12]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
62	Anticuerpo 01HC-H224K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTKTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
63	Anticuerpo 01HC-T225K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHKCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
64	Anticuerpo 01HC-C226K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

		HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTKPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
65	Anticuerpo 01HC-P227K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCKPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
66	Anticuerpo 01HC-P228K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPKCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-13]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
67	Anticuerpo 01HC-C229K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPKPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

		EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
68	Anticuerpo 01HC-P230K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCKA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
69	Anticuerpo 01HC-A231K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPK PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
70	Anticuerpo 01HC-P232K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA KELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
71	Anticuerpo 01HC-E233K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA

		PKLLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-14]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
72	Anticuerpo 01HC-L234K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PEKLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
73	Anticuerpo 01HC-L235K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELKGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
74	Anticuerpo 01HC-G236K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLKGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS

		DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
75	Anticuerpo 01HC-G237K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGKPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
76	Anticuerpo 01HC-P247K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKKKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-15]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
77	Anticuerpo 01HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLKISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
78	Anticuerpo 01HC-I253K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

		QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMKSRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
79	Anticuerpo 01HC-S254K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIKRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
80	Anticuerpo 01HC-R255K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISKTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	Anticuerpo 01HC-T256K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRKPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD

		GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-16]

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
82	Anticuerpo 01HC-D265K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVKVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
83	Anticuerpo 01HC-S267K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
84	Anticuerpo 01HC-H268K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSKEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
85	Anticuerpo 01HC-E269K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

		HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHKDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
86	Anticuerpo 01HC-D270K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEKPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-17]

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
87	Anticuerpo 01HC-P271K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDKEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
88	Anticuerpo 01HC-E272K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPKVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

		EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
89	Anticuerpo 01HC-D280K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVKGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	Anticuerpo 01HC-G281K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDKVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
91	Anticuerpo 01HC-V282K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGKEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-18]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
92	Anticuerpo 01HC-	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV

	E283K	KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVKVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
93	Anticuerpo 01HC-V284K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEKHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
94	Anticuerpo 01HC-H285K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVKNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	Anticuerpo 01HC-N286K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHKA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY

		PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
96	Anticuerpo 01HC-A287K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNK KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-19]

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
97	Anticuerpo 01HC-T289K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KKKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
98	Anticuerpo 01HC-Q295K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEKYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	Anticuerpo 01HC-Y296K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

		QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQKNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
100	Anticuerpo 01HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYKSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
101	Anticuerpo 01HC-S298K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNKTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-20

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
102	Anticuerpo 01HC-L309K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVKHQDWLN

		GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
103	Anticuerpo 01HC-H310K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLKQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	Anticuerpo 01HC-Q311K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHKDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
105	Anticuerpo 01HC-D312K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQKWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	Anticuerpo 01HC-L314K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN

		HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWKN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-21

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
107	Anticuerpo 01HC-N315K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLK GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	Anticuerpo 01HC-G316K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN KKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	Anticuerpo 01HC-E318K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKKYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

		EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	Anticuerpo 01HC-A327K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKKLPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	Anticuerpo 01HC-P329K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALKAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-22

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
112	Anticuerpo 01HC-A330K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPKPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
113	Anticuerpo 01HC-	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV

	P331K	KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAKIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
114	Anticuerpo 01HC-S337K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	Anticuerpo 01HC-A339K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKKKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	Anticuerpo 01HC-G341K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKKQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY

		PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-23

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
117	Anticuerpo 01HC-Q342K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGKPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	Anticuerpo 01HC-P343K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQKR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
119	Anticuerpo 01HC-R344K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPK EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
120	Anticuerpo 01HC-E345K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

		QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR KPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	Anticuerpo 01HC-R355K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSKDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-24

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
122	Anticuerpo 01HC-D356K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRKELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	Anticuerpo 01HC-L358K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN

		GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDEKTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	Anticuerpo 01HC-T359K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELKKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
125	Anticuerpo 01HC-N361K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKKQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
126	Anticuerpo 01HC-Q362K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNKVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-25

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**

127	Anticuerpo 01HC-S375K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PKDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	Anticuerpo 01HC-D376K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSKIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
129	Anticuerpo 01HC-E382K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWKSNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	Anticuerpo 01HC-N384K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

		EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESKGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
131	Anticuerpo 01HC-G385K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNKQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-26

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
132	Anticuerpo 01HC-Q386K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGKPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
133	Anticuerpo 01HC-P387K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQKENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
134	Anticuerpo 01HC-	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV

	N389K	KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPEKNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
135	Anticuerpo 01HC-N390K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENKYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
136	Anticuerpo 01HC-L398K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVKDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-27

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
137	Anticuerpo 01HC-S400K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

		KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDKD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
138	Anticuerpo 01HC-D401K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSK GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	Anticuerpo 01HC-G402K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD KSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
140	Anticuerpo 01HC-D413K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVKKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
141	Anticuerpo 01HC-S415K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

		QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKKRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-28

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
142	Anticuerpo 01HC-R416K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSKWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
143	Anticuerpo 01HC-Q418K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWKQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
144	Anticuerpo 01HC-Q419K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN

		GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQKGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
145	Anticuerpo 01HC-G420K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQKNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
146	Anticuerpo 01HC-N421K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGKVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-29

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
147	Anticuerpo 01HC-V422K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNKFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK

148	Anticuerpo 01HC-A431K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEKLHNHYTQKSLSLSPGK
149	Anticuerpo 01HC-H433K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALKNHYTQKSLSLSPGK
150	Anticuerpo 01HC-N434K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHKHYTQKSLSLSPGK
151	Anticuerpo 01HC-H435K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR

		EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNKYTQKSLSLSPGK

[Tabla 9-30

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
152	Anticuerpo 01HC-Y436K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHKTQKSLSLSPGK
153	Anticuerpo 01HC-S442K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLKLSPGK
154	Anticuerpo 01HC-L443K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSKSPGK
155	Anticuerpo 01HC-	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV

	S444K	KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLKPGK
156	Anticuerpo 01HC-P445K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSKGK

[Tabla 9-31

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
157	Anticuerpo 01HC-G446K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPKK
158	Anticuerpo 01LC-R108K	KTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
159	Anticuerpo 01LC-T109K	RKVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV

		TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
160	Anticuerpo 01LC-V110K	RTKAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
161	Anticuerpo 01LC-A112K	RTVAKPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
162	Anticuerpo 01LC-D122K	RTVAAPSVFIFPPSKEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
163	Anticuerpo 01LC-E123K	RTVAAPSVFIFPPSDKQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
164	Anticuerpo 01LC-S127K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKKGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
165	Anticuerpo 01LC-G128K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSKTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
166	Anticuerpo 01LC-T129K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGKASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
167	Anticuerpo 01LC-R142K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPKEAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
168	Anticuerpo 01LC-E143K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPRKAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
169	Anticuerpo 01LC-D151K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVKNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[Tabla 9-32

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
170	Anticuerpo 01LC-N152K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDKALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
171	Anticuerpo 01LC-A153K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNKLQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
172	Anticuerpo 01LC-L154K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNAKQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
173	Anticuerpo 01LC-Q155K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALKSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
174	Anticuerpo 01LC-S156K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQKGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
175	Anticuerpo 01LC-G157K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSKNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
176	Anticuerpo 01LC-E165K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TKQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
177	Anticuerpo 01LC-D167K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQKSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
178	Anticuerpo 01LC-S168K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDKKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
179	Anticuerpo 01LC-D170K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
180	Anticuerpo 01LC-S182K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLKKADYEKHKVY

		ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
181	Anticuerpo 01LC-A184K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKKDYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
182	Anticuerpo 01LC-E187K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYKKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
183	Anticuerpo 01LC-H189K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKKKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
184	Anticuerpo 01LC-V191K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKKY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[Tabla 9-33

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
185	Anticuerpo 01LC-Q199K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHKGLSSPVTKSFNRGEC
186	Anticuerpo 01LC-G200K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQKLSSPVTKSFNRGEC
187	Anticuerpo 01LC-L201K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGKSSPVTKSFNRGEC
188	Anticuerpo 01LC-S202K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLKSPVTKSFNRGEC
189	Anticuerpo 01LC-S203K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSKPVTKSFNRGEC
190	Anticuerpo 01LC-P204K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSKVTKSFNRGEC

191	Anticuerpo 01LC-N210K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFKRGEC
192	Anticuerpo 01LC-R211K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNKGEC
193	Anticuerpo 01LC-G212K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRKEC
194	Anticuerpo 01LC-E213K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGKC
195	Anticuerpo 05LC-G110K	KQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
196	Anticuerpo 05LC-Q111K	GKPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
197	Anticuerpo 05LC-P112K	GQKKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
198	Anticuerpo 05LC-A115K	GQPKAKPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
199	Anticuerpo 05LC-S125K	GQPKAAPSVTLFPPSKEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[Tabla 9-34

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
200	Anticuerpo 05LC-E126K	GQPKAAPSVTLFPPSSKELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
201	Anticuerpo 05LC-	GQPKAAPSVTLFPPSSEEKQANKATLVCL

	L128K	ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
202	Anticuerpo 05LC-Q129K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELKANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
203	Anticuerpo 05LC-A130K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQKNKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
204	Anticuerpo 05LC-N131K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQAKKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
205	Anticuerpo 05LC-G145K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPKAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
206	Anticuerpo 05LC-A146K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGKVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
207	Anticuerpo 05LC-V147K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAKTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
208	Anticuerpo 05LC-S155K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADKSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
209	Anticuerpo 05LC-S156K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSKPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
210	Anticuerpo 05LC-P157K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSKVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
211	Anticuerpo 05LC-A160K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKKGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
212	Anticuerpo 05LC-	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL

	G161K	ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAKVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
213	Anticuerpo 05LC-S171K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQKNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
214	Anticuerpo 05LC-N172K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSKNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[Tabla 9-35

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
215	Anticuerpo 05LC-N173K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNKKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
216	Anticuerpo 05LC-T184K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLKPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
217	Anticuerpo 05LC-E186K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPKQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
218	Anticuerpo 05LC-Q187K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEKWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
219	Anticuerpo 05LC-S190K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKKHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
220	Anticuerpo 05LC-H191K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSKRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS
221	Anticuerpo 05LC-E201K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHKGSTVEKTVAPTECS
222	Anticuerpo 05LC-G202K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP

		SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEKSTVEKTVAPTECS
223	Anticuerpo 05LC-S203K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGKTVEKTVAPTECS
224	Anticuerpo 05LC-P211K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAKTECS
225	Anticuerpo 05LC-T212K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPKECS
226	Anticuerpo 05LC-E213K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTKCS
227	Anticuerpo 05LC-S215K	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECK

[Tabla 9-36

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
228	Anticuerpo 01HC-S191.K.S192	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
229	Anticuerpo 01HC-S192.K.L193	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSKLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL

		NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
230	Anticuerpo 01HC-L193.K.G194	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLKGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
231	Anticuerpo 01-LC-K	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECK
232	Anticuerpo 01-LC-KL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECKL
233	Anticuerpo 01-LC-LK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECLK
234	Anticuerpo 01-LC-LKL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECLKL
235	Anticuerpo 01-LC-GGSGK	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGSGK
236	Anticuerpo 01-LC-GGSGKL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGSGKL

[Tabla 9-37

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**

237	Anticuerpo 01HC-T135K-L448HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSKSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGKL
238	Anticuerpo 01HC-S136K-N297K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTKGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYKSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
239	Anticuerpo 01HC-S136K-N297K-P445K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTKGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYKSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSKGK
240	IgG2 hu	AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

241	IgG3 hu	GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEAL HNRFTQKSLSLSPGK
242	IgG4 hu	GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSLGK

[Tabla 9-38

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
243	Anticuerpo 01IgG2HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
244	Anticuerpo 01IgG2HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLKISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
245	Anticuerpo	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV

	01IgG2HC-N297K	KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFKSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
246	Anticuerpo 01IgG2HC-P445K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPP VAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSKGK
247	Anticuerpo 01IgG3HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV NHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPR CPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPC PRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFT QKSLSLSPGK

[Tabla 9-39

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
248	Anticuerpo 01IgG3HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV NHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPR

		CPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPC PRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLKISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFT QKSLSLSPGK
249	Anticuerpo 01IgG3HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV NHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPR CPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPC PRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YKSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFT QKSLSLSPGK
250	Anticuerpo 01IgG3HC-P445K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNV NHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPR CPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPC PRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNRFT QKSLSLSKGK
251	Anticuerpo 01IgG4HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK

		PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK

[Tabla 9-40

SEQ ID N°	Anticuerpo/Dominio	Secuencia
252	Anticuerpo 01IgG4HC-M252K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLKISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK
253	Anticuerpo 01IgG4HC-N297K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFKSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK
254	Anticuerpo 01IgG4HC-L445K	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA

		LHNHYTQKSLSLSKGK
255	Anticuerpo 01FabHC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAP APELL
256	Anticuerpo 01FabHC-D221A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCAKTHTAPPAP APELL
257	Anticuerpo 01FabHC-D221K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCKKTHTAPPAP APELL
258	Anticuerpo 01FabHC-T223K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKKHTAPPAP APELL
259	Anticuerpo 01FabHC-T223K-H	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKKH

[Tabla 9-41

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
260	Anticuerpo 01FabHC-H224K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTKTAPPAP APELL
261	Anticuerpo 01FabHC-H224K-T	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTKT
262	Anticuerpo 01FabHC-T225K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHKAPPAP APELL
263	Anticuerpo 01FabHC-T225K-A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

		QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHKA
264	Anticuerpo 01FabHC-C226K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTKPPAP APELL
265	Anticuerpo 01FabHC-C226K,P228A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTKAPAP APELL
266	Anticuerpo 01FabHC-P227K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAKPAP APELL
267	Anticuerpo 01FabHC-P227K,P228A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAKAAP APELL
268	Anticuerpo 01FabHC-P228K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPKAP APELL
269	Anticuerpo 01FabHC-P228K-A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPKA
270	Anticuerpo 01FabHC-C229K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPKP APELL
271	Anticuerpo 01FabHC-C229K,P230A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPKA APELL

[Tabla 9-42

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**

272	Anticuerpo 01FabHC-P230K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAK APELL
273	Anticuerpo 01FabHC-P230K-A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAK A
274	Anticuerpo 01FabHC-A231K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAP KPELL
275	Anticuerpo 01FabHC-A231K,P232A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAP KAELL
276	Anticuerpo 01FabHC-P232K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAP AKELL
277	Anticuerpo 01FabHC-P232K,E233A	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAP AKALL
278	Anticuerpo 01FabHC-E233K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAP APKLL
279	Anticuerpo 01FabHC-E233K-L	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAP APKL
280	Anticuerpo 01FabHC-L234K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAP

		APEKL
281	Anticuerpo 01FabHC-E233A,L234K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAP APAKL
282	Anticuerpo 01FabHC-L235K	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSKSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTAPPAP APELK

[Tabla 9-43

SEQ ID N°	**Anticuerpo/Dominio**	**Secuencia**
283	Anticuerpo 01HC-N297Q	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
284	Secuencia señal	MGWSCIILFLVATATGVHS

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

<120> INMUNGLOBULINAS CONJUGADAS CON LISINA

<130> EIS001PCT

<140> PCT/JP2017/021672
<141> 2017-06-12

<150> US 62/348.410
<151> 2016-06-10

<160> 339

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 231
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: 4F3F-VH

<400> 1

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

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

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Ser Gly
            100                 105                 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225                 230
```

<210> 2
<211> 213
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: 4F3F-VK

<400> 2

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
            20                  25                  30
```

```
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
        35                  40                  45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

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

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

Phe Gly Ser 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> 3
<211> 237
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: 4HK0-VH

<400> 3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Gly Leu Glu Pro Arg Ser Val Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
            100                 105                 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Asp Lys His His His His His His
225 230 235

<210> 4
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: 4HK0-VK

<400> 4

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

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

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

```
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145                 150                 155                 160


Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
                165                 170                 175


Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
            180                 185                 190


Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
        195                 200                 205


Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

<210> 5
<211> 224
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: 1FC1

<400> 5

```
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
1               5                   10                  15


Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
            20                  25                  30


Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
        35                  40                  45


Pro Gln Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Gln Val His Asn
    50                  55                  60


Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
65                  70                  75                  80


Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asn Trp Leu Asp Gly Lys Glu
                85                  90                  95
```

```
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
            100                 105                 110

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
        115                 120                 125

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
    130                 135                 140

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
145                 150                 155                 160

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
                165                 170                 175

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
            180                 185                 190

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
        195                 200                 205

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215                 220
```

<210> 6
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 02HC

<400> 6

```
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 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 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> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 02LC

<400> 7

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> 8
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 03HC

<400> 8

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 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 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 Phe 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> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 03LC

<400> 9

```
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> 10
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC

<400> 10

```
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 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 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> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC

<400> 11

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> 12
<211> 330

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 04HC

<400> 12

```
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 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 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> 13
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 04LC

<400> 13

```
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> 14
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05HC

<400> 14

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 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 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> 15
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC

<400> 15

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 16
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 06HC

<400> 16

```
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 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 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> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 06LC

<400> 17

```
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> 18
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: gamma 1 humana

<400> 18

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 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 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> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: kappa humana

<400> 19

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> 20
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: lambda humana

<400> 20

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20   25   30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
        35   40   45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50   55   60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65   70   75   80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                85   90   95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
            100   105

<210> 21
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-A118K

<400> 21

Lys 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 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 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> 22
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S119K

<400> 22

Ala Lys 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 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 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> 23
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T120K

<400> 23

Ala Ser Lys 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 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 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> 24
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G122K

<400> 24

```
Ala Ser Thr Lys Lys 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 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 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> 25
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S131K

<400> 25

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Lys 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 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 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> 26
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S132K

<400> 26

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Lys 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 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 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> 27
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S134K

<400> 27

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Lys 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 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 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> 28
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T135K

<400> 28

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Lys 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 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 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> 29
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S136K

<400> 29

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Lys 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 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 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> 30
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G137K

<400> 30

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Lys 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 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 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> 31
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G138K

<400> 31

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Lys 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 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 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> 32
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T139K

<400> 32

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 Lys 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 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 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> 33
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-E152K

<400> 33

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 Lys 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 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 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> 34
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P153K

<400> 34

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 Lys 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 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 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> 35
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S160K

<400> 35

```
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 Lys 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 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 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> 36
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-A162K

<400> 36

```
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 Lys 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 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 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> 37
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L163K

<400> 37

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 Lys 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 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 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> 38
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T164K

<400> 38

```
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 Lys 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 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 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> 39
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S165K

<400> 39

```
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 Lys
        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 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 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> 40
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G166K

<400> 40

```
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

Lys 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 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 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> 41
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-V167K

<400> 41

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 Lys 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 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 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> 42
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S176K

<400> 42

```
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 Lys 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 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 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> 43
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S177K

<400> 43

```
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 Lys 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 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 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> 44
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G178K

<400> 44

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 Lys 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 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 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> 45
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L179K

<400> 45

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 Lys 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 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 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> 46
<211> 330

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P189K

<400> 46

```
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 Lys 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 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 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> 47
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S190K

<400> 47

```
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 Lys 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 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 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> 48
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S191K

<400> 48

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 Lys 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 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 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> 49
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S192K

<400> 49

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 Lys 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 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 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> 50
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L193K

<400> 50

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 Lys 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 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 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> 51
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G194K

<400> 51

```
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 Lys 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 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 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> 52
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T195K

<400> 52

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 Lys 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 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 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> 53
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-Q196K

<400> 53

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 Lys 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 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 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> 54
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T197K

<400> 54

```
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 Lys
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 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 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> 55
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P206K

<400> 55

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 Lys 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 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 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> 56
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S207K

<400> 56

```
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 Lys 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 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 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> 57
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-E216K

<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

Lys Val Lys 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 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> 58
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P217K

<400> 58

```
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 Lys 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 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> 59
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S219K

<400> 59

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 Lys 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 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> 60
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-D221K

<400> 60

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 Lys 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 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> 61
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T223K

<400> 61

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 Lys 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 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> 62
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-H224K

<400> 62

```
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 Lys 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 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> 63
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T225K

<400> 63

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 Lys 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 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> 64
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-C226K

<400> 64

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 Lys 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 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> 65
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P227K

<400> 65

```
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 Lys 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 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> 66
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P228K

<400> 66

```
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 Lys 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 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> 67
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-C229K

<400> 67

```
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 Lys
            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 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> 68
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P230K

<400> 68

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

Lys 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 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> 69
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-A231K

<400> 69

```
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 Lys 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 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> 70
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P232K

<400> 70

```
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 Lys 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 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> 71
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-E233K

<400> 71

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 Lys 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 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> 72
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L234K

<400> 72

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 Lys 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 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> 73
<211> 330

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L235K

<400> 73

```
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 Lys 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 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> 74
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G236K

<400> 74

```
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 Lys 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 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> 75
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G237K

<400> 75

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 Lys 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 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> 76
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P247K

<400> 76

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 Lys 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 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> 77
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-M252K

<400> 77

```
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 Lys 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 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> 78
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-I253K

<400> 78

```
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 Lys 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 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> 79
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S254K

<400> 79

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 Lys 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 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> 80
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-R255K

<400> 80

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 Lys 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 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> 81
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T256K

<400> 81

```
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 Lys 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 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> 82
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-D265K

<400> 82

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 Lys 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 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> 83
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S267K

<400> 83

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 Lys 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 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> 84
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-H268K

<400> 84

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 Lys 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 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> 85
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-E269K

<400> 85

```
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 Lys 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 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> 86
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-D270K

<400> 86

```
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 Lys 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 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> 87
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P271K

<400> 87

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 Lys 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 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> 88
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-E272K

<400> 88

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 Lys 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 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> 89
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-D280K

<400> 89

```
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 Lys 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 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> 90
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G281K

<400> 90

```
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 Lys 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 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> 91
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-V282K

<400> 91

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 Lys 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 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> 92
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-E283K

<400> 92

```
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 Lys 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 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> 93
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-V284K

<400> 93

```
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 Lys 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 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> 94
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-H285K

<400> 94

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 Lys 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 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> 95
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-N286K

<400> 95

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 Lys 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 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> 96
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-A287K

<400> 96

```
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 Lys 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 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> 97
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T289K

<400> 97

```
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 Lys 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 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> 98
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-Q295K

<400> 98

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 Lys 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 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> 99
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-Y296K

<400> 99

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 Lys 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 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> 100
<211> 330

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-N297K

<400> 100

```
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 Lys 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> 101
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S298K

<400> 101

```
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 Asn Lys 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> 102
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L309K

<400> 102

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 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Lys
            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> 103
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-H310K

<400> 103

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 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

Lys 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> 104
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-Q311K

<400> 104

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 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

```
His Lys 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> 105
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-D312K

<400> 105

```
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 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Lys 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> 106
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L314K

<400> 106

```
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 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Lys 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> 107
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-N315K

<400> 107

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 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Lys 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> 108
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G316K

<400> 108

```
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 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Lys 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> 109
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-E318K

<400> 109

```
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 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Lys 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> 110
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-A327K

<400> 110

```
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 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 Lys 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> 111
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P329K

<400> 111

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 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 Lys 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> 112
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-A330K

<400> 112

```
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 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 Lys 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> 113
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P331K

<400> 113

```
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 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 Lys 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> 114
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S337K

<400> 114

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 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 Lys 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> 115
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-A339K

<400> 115

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 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 Lys 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> 116
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G341K

<400> 116

```
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 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 Lys
    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> 117
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-Q342K

<400> 117

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 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

Lys 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> 118
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P343K

<400> 118

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 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 Lys 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> 119
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-R344K

<400> 119

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 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 Lys 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> 120
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-E345K

<400> 120

```
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 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 Lys 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> 121
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-R355K

<400> 121

```
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 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 Lys 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> 122
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-D356K

<400> 122

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 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 Lys 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> 123
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L358K

<400> 123

```
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 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 Asp Glu
225                 230                 235                 240

Lys 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> 124
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T359K

<400> 124

```
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 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 Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Leu Lys 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> 125
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-N361K

<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 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 Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Lys 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> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-Q362K

<400> 126

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 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 Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Lys 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> 127
<211> 330

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S375K

<400> 127

```
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 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 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 Lys 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> 128
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-D376K

<400> 128

```
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 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 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 Lys 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> 129
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-E382K

<400> 129

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 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 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 Lys 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> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-N384K

<400> 130

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 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 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 Lys 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> 131
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G385K

<400> 131

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 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 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 Lys 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> 132
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-Q386K

<400> 132

```
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 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 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 Lys 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> 133
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P387K

<400> 133

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 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 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 Lys 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> 134
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-N389K

<400> 134

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 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 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 Lys
            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> 135
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-N390K

<400> 135

```
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 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 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

Lys 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> 136
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L398K

<400> 136

```
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 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 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 Lys 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> 137
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S400K

<400> 137

```
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 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 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 Lys 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> 138
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-D401K

<400> 138

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 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 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 Lys 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> 139
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G402K

<400> 139

```
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 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 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 Lys 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> 140
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-D413K

<400> 140

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 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 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 Lys 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> 141
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S415K

<400> 141

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 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 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 Lys 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> 142
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-R416K

<400> 142

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 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 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 Lys 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> 143
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-Q418K

<400> 143

```
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 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 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 Lys 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> 144
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-Q419K

<400> 144

```
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 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 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 Lys 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> 145
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G420K

<400> 145

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 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 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 Lys 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> 146
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-N421K

<400> 146

```
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 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 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 Lys
    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> 147
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-V422K

<400> 147

```
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 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 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

Lys 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> 148
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-A431K

<400> 148

```
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 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 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 Lys Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 149
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-H433K

<400> 149

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 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 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 Lys Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 150
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-N434K

<400> 150

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 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 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 Lys His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 151
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-H435K

<400> 151

```
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 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 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 Lys Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 152
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-Y436K

<400> 152

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 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 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 Lys Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 153
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S442K

<400> 153

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 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 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 Lys Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 154
<211> 330

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L443K

<400> 154

```
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 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 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 Lys Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 155
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S444K

<400> 155

```
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 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 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 Lys Pro Gly Lys
325 330

<210> 156
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-P445K

<400> 156

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 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 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 Lys Gly Lys
325 330

<210> 157
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-G446K

<400> 157

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 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 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 Lys Lys
                325                 330
```

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-R108K

<400> 158

Lys 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> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-T109K

<400> 159

Arg Lys 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> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-V110K

<400> 160

Arg Thr Lys 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> 161
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-A112K

<400> 161

Arg Thr Val Ala Lys 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> 162
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-D122K

<400> 162

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Lys 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> 163
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-E123K

<400> 163

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Lys
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> 164
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-S127K

<400> 164

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Lys 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> 165
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-G128K

<400> 165

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Lys 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> 166
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-T129K

<400> 166

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 Lys 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> 167
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-R142K

<400> 167

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 Lys 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> 168
<211> 107

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-E143K

<400> 168

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 Lys 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> 169
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-D151K

<400> 169

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 Lys 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> 170
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-N152K

<400> 170

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 Lys 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> 171
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-A153K

<400> 171

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 Lys 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> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-L154K

<400> 172

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 Lys 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> 173
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-Q155K

<400> 173

```
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 Lys
        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> 174
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-S156K

<400> 174

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

Lys 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> 175
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-G157K

<400> 175

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 Lys 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> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-E165K

<400> 176

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 Lys 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> 177
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-D167K

<400> 177

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 Lys 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> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-S168K

<400> 178

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 Lys 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> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-D170K

<400> 179

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 Lys 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> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-S182K

<400> 180

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 Lys 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> 181
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-A184K

<400> 181

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 Lys 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> 182
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-E187K

<400> 182

```
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 Lys
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> 183
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-H189K

<400> 183

```
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 Lys 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> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-V191K

<400> 184

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 Lys 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> 185
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-Q199K

<400> 185

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 Lys Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 186
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-G200K

<400> 186

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 Lys Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 187
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-L201K

<400> 187

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 Lys Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 188
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-S202K

<400> 188

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 Lys Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-S203K

<400> 189

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 Lys
                85                  90                  95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 190
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-P204K

<400> 190

```
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

Lys Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 191
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-N210K

<400> 191

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 Lys Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-R211K

<400> 192

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 Lys Gly Glu Cys
100 105

<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-G212K

<400> 193

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 Lys Glu Cys
100 105

<210> 194
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01LC-E213K

<400> 194

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 Lys Cys
100 105

<210> 195
<211> 106

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-G110K

<400> 195

Lys Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 196
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-Q111K

<400> 196

Gly Lys Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 197
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-P112K

<400> 197

Gly Gln Lys Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 198
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-A115K

<400> 198

Gly Gln Pro Lys Ala Lys Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 199
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-S125K

<400> 199

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Lys
1 5 10 15

```
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
        35                  40                  45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50                  55                  60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65                  70                  75                  80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                85                  90                  95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
            100                 105
```

<210> 200
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-E126K

<400> 200

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

Lys Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
        35                  40                  45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50                  55                  60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65                  70                  75                  80
```

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 201
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-L128K

<400> 201

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Lys Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 202
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-Q129K

<400> 202

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Lys Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 203
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-A130K

<400> 203

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Lys Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50   55   60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65   70   75   80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                85   90   95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
            100   105

<210> 204
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-N131K

<400> 204

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1   5   10   15

Glu Glu Leu Gln Ala Lys Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20   25   30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
        35   40   45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50   55   60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65   70   75   80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                85   90   95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
            100   105

<210> 205
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-G145K

<400> 205

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Lys Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 206
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-A146K

<400> 206

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

```
Phe Tyr Pro Gly Lys Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
        35                  40                  45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50                  55                  60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65                  70                  75                  80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                85                  90                  95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
            100                 105
```

<210> 207
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-V147K

<400> 207

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Tyr Pro Gly Ala Lys Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
        35                  40                  45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50                  55                  60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65                  70                  75                  80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                85                  90                  95
```

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 208
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-S155K

<400> 208

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Lys Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 209
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-S156K

<400> 209

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Lys Pro
        35                  40                  45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50                  55                  60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65                  70                  75                  80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                85                  90                  95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
            100                 105
```

<210> 210
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-P157K

<400> 210

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Lys
        35                  40                  45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50                  55                  60
```

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 211
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-A160K

<400> 211

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Lys Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 212
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-G161K

<400> 212

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Lys Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 213
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-S171K

<400> 213

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Lys Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 214
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-N172K

<400> 214

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Lys Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 215
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-N173K

<400> 215

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Lys
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 216
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-T184K

<400> 216

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20   25   30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
        35   40   45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50   55   60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Lys Pro Glu Gln Trp Lys
65   70   75   80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                85   90   95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
            100   105

<210> 217
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-E186K

<400> 217

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1   5   10   15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20   25   30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
        35   40   45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50   55   60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Lys Gln Trp Lys
65   70   75   80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 218
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-Q187K

<400> 218

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Lys Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 219
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-S190K

<400> 219

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Lys His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 220
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-H191K

<400> 220

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser Lys Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 221
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-E201K

<400> 221

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Lys Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 222
<211> 106

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-G202K

<400> 222

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Lys Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 223
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-S203K

<400> 223

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Lys Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 224
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-P211K

<400> 224

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Lys Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 225
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-T212K

<400> 225

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Lys Glu Cys Ser
100 105

<210> 226
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-E213K

<400> 226

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

```
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
        35                  40                  45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50                  55                  60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65                  70                  75                  80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
                85                  90                  95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Lys Cys Ser
            100                 105
```

<210> 227
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 05LC-S215K

<400> 227

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
            20                  25                  30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
        35                  40                  45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
    50                  55                  60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65                  70                  75                  80
```

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Lys
100 105

<210> 228
<211> 331
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S191.K.S192

<400> 228

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
100 105 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
115 120 125

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
130 135 140

```
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145                 150                 155                 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                165                 170                 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            180                 185                 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        195                 200                 205

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    210                 215                 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225                 230                 235                 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            260                 265                 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        275                 280                 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    290                 295                 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
305                 310                 315                 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 229
<211> 331
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S192.K.L193

<400> 229

```
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 Lys Leu Gly Thr Gln
65                  70                  75                  80


Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85                  90                  95


Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            100                 105                 110


Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        115                 120                 125


Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    130                 135                 140


Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145                 150                 155                 160


Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                165                 170                 175


Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            180                 185                 190
```

```
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        195                 200                 205

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    210                 215                 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225                 230                 235                 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                245                 250                 255

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
            260                 265                 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
        275                 280                 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
    290                 295                 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
305                 310                 315                 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 230
<211> 331
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-L193.K.G194

<400> 230

```
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 Lys Gly Thr Gln
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85                  90                  95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
            100                 105                 110

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
        115                 120                 125

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
    130                 135                 140

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
145                 150                 155                 160

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
                165                 170                 175

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
            180                 185                 190

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
        195                 200                 205

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
    210                 215                 220

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
225                 230                 235                 240

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
                245                 250                 255
```

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
260 265 270

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
275 280 285

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
290 295 300

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
305 310 315 320

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 231
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01-LC-K

<400> 231

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 Lys
100 105

<210> 232
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01-LC-KL

<400> 232

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 Lys Leu
100 105

<210> 233
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01-LC-LK

<400> 233

```
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 Leu Lys
            100                 105
```

<210> 234
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01-LC-LKL

<400> 234

```
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 Leu Lys Leu
100 105 110

<210> 235
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01-LC-GGSGK

<400> 235

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 Gly Gly Ser Gly Lys
100 105 110

<210> 236
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01-LC-GGSGKL

<400> 236

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 Gly Gly Ser Gly Lys
100 105 110

Leu

<210> 237
<211> 331
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-T135K-L448HC

<400> 237

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Lys 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 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 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 Leu
325 330

<210> 238
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S136K-N297K

<400> 238

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Lys 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 Lys 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> 239
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-S136K-N297K-P445K

<400> 239

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Lys 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 Lys 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 Lys Gly Lys
                325                 330
```

<210> 240
<211> 212
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: IgG2 hu

<400> 240

```
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1               5                  10                  15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            20                  25                  30

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        35                  40                  45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    50                  55                  60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
65                  70                  75                  80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
                85                  90                  95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190
```

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 241
<211> 212
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: IgG3 hu

<400> 241

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

<210> 242
<211> 212
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: IgG4 hu

<400> 242

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
85 90 95

```
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Leu Gly Lys
    210
```

<210> 243
<211> 326
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG2HC

<400> 243

```
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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270
```

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 244
<211> 326
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG2HC-M252K

<400> 244

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

```
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320
```

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 245
<211> 326
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG2HC-N297K

<400> 245

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

```
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Lys
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 246
<211> 326
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG2HC-P445K

<400> 246

```
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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220
```

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Lys Gly Lys
325

<210> 247
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG3HC

<400> 247

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
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 Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
            100                 105                 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
        115                 120                 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145                 150                 155                 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                165                 170                 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            180                 185                 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
        195                 200                 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    210                 215                 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225                 230                 235                 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                245                 250                 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
            260                 265                 270
```

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        275                 280                 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    290                 295                 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305                 310                 315                 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                325                 330                 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
            340                 345                 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
        355                 360                 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    370                 375
```

<210> 248
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG3HC-M252K

<400> 248

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
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 Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
            100                 105                 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
        115                 120                 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145                 150                 155                 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                165                 170                 175

Pro Lys Asp Thr Leu Lys Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            180                 185                 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
        195                 200                 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    210                 215                 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225                 230                 235                 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                245                 250                 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
            260                 265                 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        275                 280                 285
```

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 249
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG3HC-N297K

<400> 249

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
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 Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
            100                 105                 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
        115                 120                 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145                 150                 155                 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                165                 170                 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            180                 185                 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
        195                 200                 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    210                 215                 220

Gln Tyr Lys Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225                 230                 235                 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                245                 250                 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
            260                 265                 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        275                 280                 285
```

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 250
<211> 377
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG3HC-P445K

<400> 250

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
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 Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
            100                 105                 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
        115                 120                 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145                 150                 155                 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                165                 170                 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            180                 185                 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
        195                 200                 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    210                 215                 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225                 230                 235                 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                245                 250                 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
            260                 265                 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        275                 280                 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    290                 295                 300
```

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Gly Lys
370 375

<210> 251
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG4HC

<400> 251

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 Ser 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> 252
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG4HC-M252K

<400> 252

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 Ser 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 Lys 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> 253
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG4HC-N297K

<400> 253

```
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 Ser 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

Lys 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> 254
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01IgG4HC-L445K

<400> 254

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 Ser 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 Lys Gly Lys
                325
```

<210> 255
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC

<400> 255

```
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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85                  90                  95
```

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 256
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-D221A

<400> 256

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Ala Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 257
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-D221K

<400> 257

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Lys Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 258
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-T223K

<400> 258

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85                  90                  95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Lys His Thr Ala Pro Pro
            100                 105                 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
        115
```

<210> 259
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-T223K-H

<400> 259

```
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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65                  70                  75                  80
```

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Lys His
100 105

<210> 260
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-H224K

<400> 260

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Lys Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 261
<211> 109

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-H224K-T

<400> 261

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr Lys Thr
100 105

<210> 262
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-T225K

<400> 262

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65   70   75   80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85   90   95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Lys Ala Pro Pro
            100   105   110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
        115

<210> 263
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-T225K-A

<400> 263

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65   70   75   80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Lys Ala
100 105 110

<210> 264
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-C226K

<400> 264

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Lys Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 265
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-C226K,P228A

<400> 265

```
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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65                  70                  75                  80


Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85                  90                  95


Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Lys Ala Pro
            100                 105                 110


Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
        115
```

<210> 266
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-P227K

<400> 266

```
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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85                  90                  95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Lys Pro
            100                 105                 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
        115
```

<210> 267
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-P227K,P228A

<400> 267

```
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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65                  70                  75                  80
```

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 268
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-P228K

<400> 268

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Lys
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 269
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-P228K-A

<400> 269

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Lys
100 105 110

Ala

<210> 270
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-C229K

<400> 270

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Lys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 271
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-C229K,P230A

<400> 271

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65   70   75   80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85   90   95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
            100   105   110

Lys Ala Ala Pro Glu Leu Leu
        115

<210> 272
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-P230K

<400> 272

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65   70   75   80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85   90   95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Lys Ala Pro Glu Leu Leu
115

<210> 273
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-P230K-A

<400> 273

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Lys Ala
115

<210> 274
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-A231K

<400> 274

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Lys Pro Glu Leu Leu
115

<210> 275
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-A231K,P232A

<400> 275

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65   70   75   80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85   90   95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
            100   105   110

Ala Pro Lys Ala Glu Leu Leu
        115

<210> 276
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-P232K

<400> 276

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65   70   75   80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Lys Glu Leu Leu
115

<210> 277
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-P232K,E233A

<400> 277

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Lys Ala Leu Leu
115

<210> 278
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-E233K

<400> 278

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Lys Leu Leu
115

<210> 279
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-E233K-L

<400> 279

```
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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85                  90                  95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
            100                 105                 110

Ala Pro Ala Pro Lys Leu
        115
```

<210> 280
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-L234K

<400> 280

```
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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65   70   75   80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85   90   95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
            100   105   110

Ala Pro Ala Pro Glu Lys Leu
        115

<210> 281
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-E233A,L234K

<400> 281

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65   70   75   80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
                85   90   95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Ala Lys Leu
115

<210> 282
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01FabHC-L235K

<400> 282

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 Lys Ser Leu Gly Thr Gln
65 70 75 80

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
85 90 95

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Ala Pro Glu Leu Lys
115

<210> 283
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Anticuerpo 01HC-N297Q

<400> 283

```
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 Gln 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> 284
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: Secuencia señal

<400> 284

```
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1               5                   10                  15

Val His Ser
```

<210> 285
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 285

Gly Gly Lys Leu
1

<210> 286
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 286

Gly Gly Ser Lys Leu
1 5

<210> 287
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 287

Gly Gly Ser Gly Lys Leu
1 5

<210> 288
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> caract_misc
<222> (1)..(330)
<223> C(gamma) hu

<400> 288

```
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 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 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> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> caract_misc
<222> (1)..(107)
<223> C(kappa) hu

<400> 289

```
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> 290
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> caract_misc
<222> (1)..(106)
<223> C(lambda) hu

<400> 290

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 291
<211> 212
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> caract_misc
<222> (1)..(212)
<223> IgG1 hu

<400> 291

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

```
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Pro Gly Lys
    210


<210>  292
<211>  212
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens


<220>
<221>  caract_misc
<222>  (1)..(212)
<223>  IgG2 hu

<400>  292

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1               5                   10                  15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            20                  25                  30

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        35                  40                  45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    50                  55                  60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
65                  70                  75                  80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
```

```
                85                  90                  95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Pro Gly Lys
    210


<210>  293
<211>  212
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens


<220>
<221>  caract_misc
<222>  (1)..(212)
<223>  IgG3 hu

<400>  293

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1               5                   10                  15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            20                  25                  30
```

```
His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        35                  40                  45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    50                  55                  60

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65                  70                  75                  80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                85                  90                  95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140

Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190

Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Pro Gly Lys
    210
```

<210> 294
<211> 212
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> caract_misc
<222> (1)..(212)
<223> IgG4 hu

<400> 294

```
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1               5                  10                  15


Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            20                  25                  30


Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        35                  40                  45


Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
    50                  55                  60


Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65                  70                  75                  80


Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
                85                  90                  95


Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110


Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125


Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140


Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160


Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
                165                 170                 175


Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
```

180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Leu Gly Lys
210

<210> 295
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 295

Ser Ser Lys Ser Leu Gly Thr
1 5

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 296

Ser Ser Ser Lys Leu Gly Thr
1 5

<210> 297
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 297

Ser Ser Ser Leu Lys Gly Thr
1 5

<210> 298

<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 298

Gly Gly Ser Gly Lys
1 5

<210> 299
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 299

Asp Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10

<210> 300
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: M9-Fab, T223K

<400> 300

Asp Lys Lys His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 301
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: D221A

<400> 301

Ala Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 302
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: D221K

<400> 302

Lys Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 303
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: T223K-H

<400> 303

Asp Lys Lys His
1

<210> 304
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: H224K

<400> 304

Asp Lys Thr Lys Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 305
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: H224K-T

<400> 305

Asp Lys Thr Lys Thr

1 5

<210> 306
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: T225K

<400> 306

Asp Lys Thr His Lys Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 307
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: T225K-A

<400> 307

Asp Lys Thr His Lys Ala
1 5

<210> 308
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: C226K

<400> 308

Asp Lys Thr His Thr Lys Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 309
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: C226K,P228A

<400> 309

Asp Lys Thr His Thr Lys Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 310
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: P227K

<400> 310

Asp Lys Thr His Thr Ala Lys Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 311
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: P227K,P228A

<400> 311

Asp Lys Thr His Thr Ala Lys Ala Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 312
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: P228K

<400> 312

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Lys Ala Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 313
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: P228K-A

<400> 313

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Lys Ala
1 5

<210> 314
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: C229K

<400> 314

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Lys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 315
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: C229K,P230A

<400> 315

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Lys Ala Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 316
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: P230K

<400> 316

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Lys Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 317
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: P230K-A

<400> 317

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Lys Ala
1 5 10

<210> 318
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: A231K

<400> 318

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Lys Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 319
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: A231K,P232A

<400> 319

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Lys Ala Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 320
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: P232K

<400> 320

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Lys Glu Leu Leu
1 5 10 15

<210> 321
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: P232K,E233A

<400> 321

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Lys Ala Leu Leu
1 5 10 15

<210> 322
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: E233K

<400> 322

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Lys Leu Leu
1 5 10 15

<210> 323
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: E233K-L

<400> 323

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Lys Leu
1 5 10

<210> 324
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: L234K

<400> 324

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Lys Leu
1 5 10 15

<210> 325

<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: E233A,L234K

<400> 325

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Ala Lys Leu
1 5 10 15

<210> 326
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: L235K

<400> 326

Asp Lys Thr His Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Glu Leu Lys
1 5 10 15

<210> 327
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 327

Lys Ser Lys Ser Gly
1 5

<210> 328
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 328

Ser Thr Lys Gly Gly
1 5

<210> 329
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 329

Ser Ser Lys Gly Thr
1 5

<210> 330
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 330

Thr Leu Lys Ile Ser
1 5

<210> 331
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 331

Gln Tyr Lys Ser Thr
1 5

<210> 332
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 332

Leu Ser Lys Gly

1

<210> 333
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 333

Gln Gly Lys Ser Ser
1 5

<210> 334
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 334

Gly Leu Lys Ser Pro
1 5

<210> 335
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 335

Pro Thr Lys Cys Ser
1 5

<210> 336
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 336

Ser Ser Lys Ser Thr
1 5

<210> 337
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 337

Leu Thr Lys Asn Gln
1 5

<210> 338
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 338

Gln Leu Lys Ser Gly
1 5

<210> 339
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética: péptido

<400> 339

Leu Ser Lys Ala Asp
1 5

INMUNGLOBULINAS CONJUGADAS CON LISINA

RESUMEN

Inmunoglobulinas conjugadas y métodos para generar inmunoglobulinas conjugadas usando una transglutaminasa microbiana.

FIGURA 1

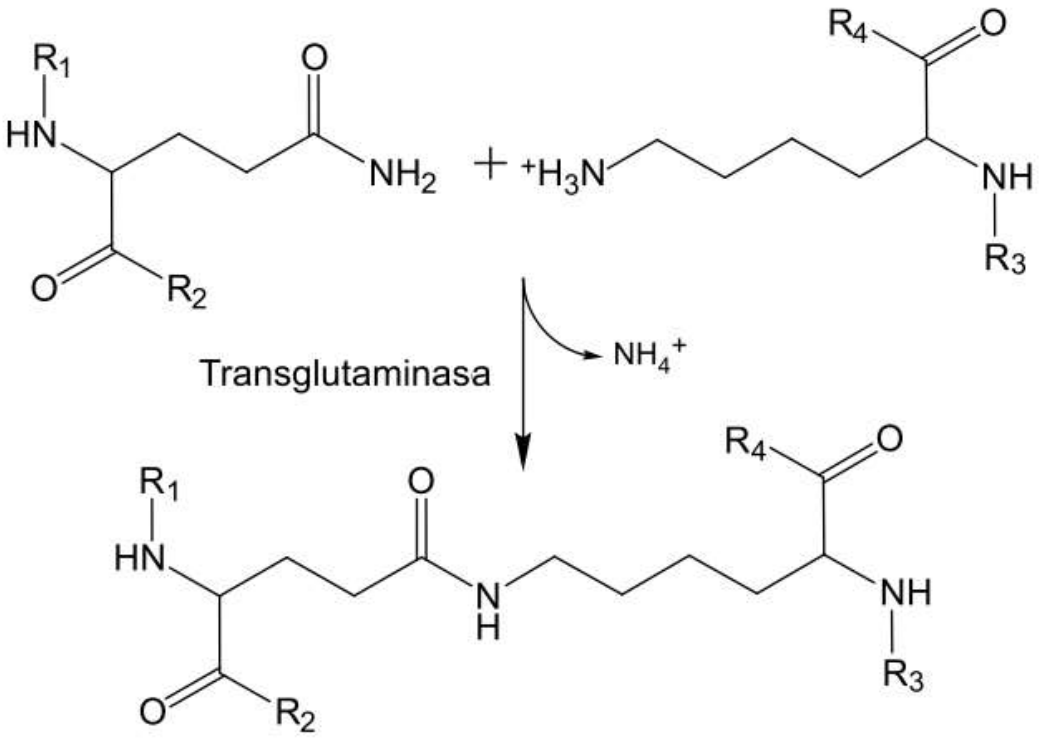

R1
HN
O
NH2
O
R2
+
+H3N
R4
O
NH
R3
Transglutaminasa
NH4+
R1
HN
O
N
H
R4
O
NH
R3
O
R2

FIGURA 2

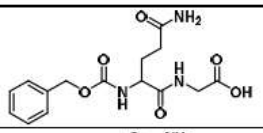
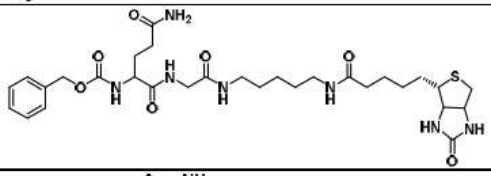
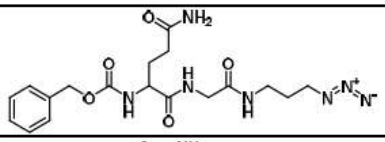
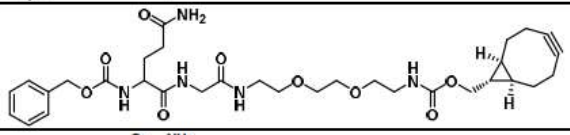
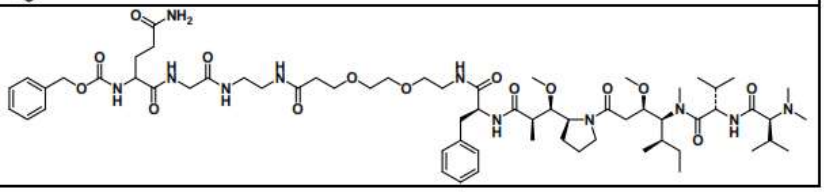
Z-Gln-Gly	
Z-Gln-Gly-CAD-Biotina	
Z-Gln-Gly-N_3	
Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN	
Z-Gln-Gly-PEG_2-Auristatina F	

FIGURA 3

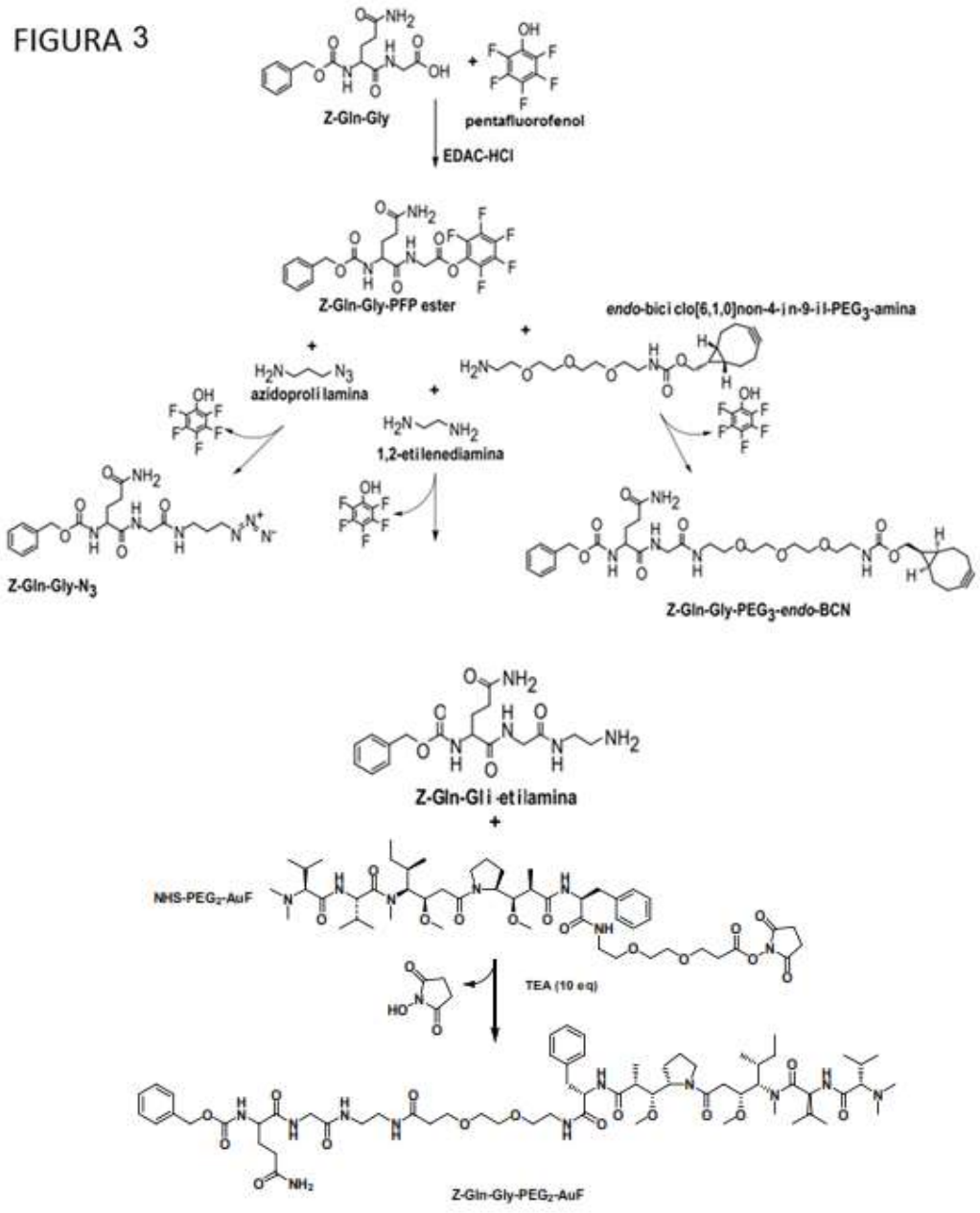

Z-Gln-Gly
pentafluorofenol
EDAC-HCl
Z-Gln-Gly-PFP ester
endo-bicyclo[6,1,0]non-4-in-9-il-PEG3-amina
azidoprolilamina
1,2-etilenediamina
Z-Gln-Gly-N3
Z-Gln-Gly-PEG3-endo-BCN
Z-Gln-Gli-etilamina
NHS-PEG2-AuF
TEA (10 eq)
Z-Gln-Gly-PEG2-AuF

FIG. 4A. Fab-kappa



FIG. 4B. Fab-lambda



FIG. 4C. Fc



FIG. 5A. Anticuerpo 02

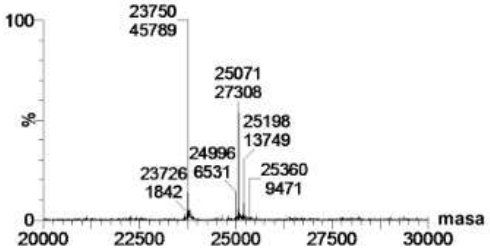


FIG. 5B. Anticuerpo 03

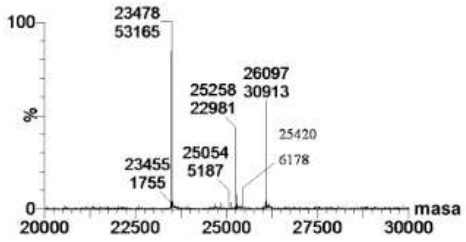


FIG. 5C. Anticuerpo 01

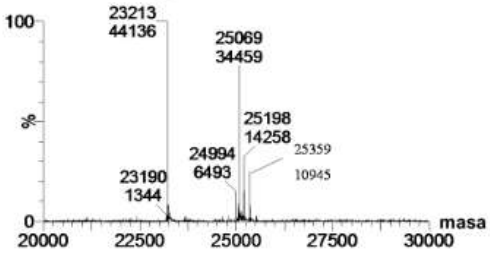


FIG. 5D. Anticuerpo 04

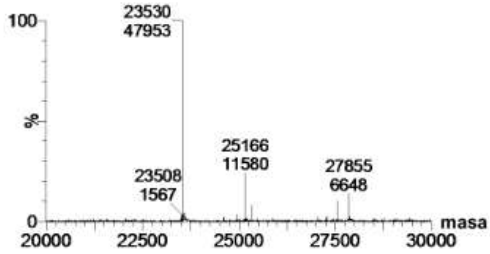


FIG. 5E. Anticuerpo 05

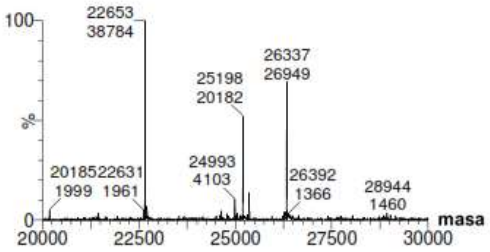


FIG. 5F. Anticuerpo 06

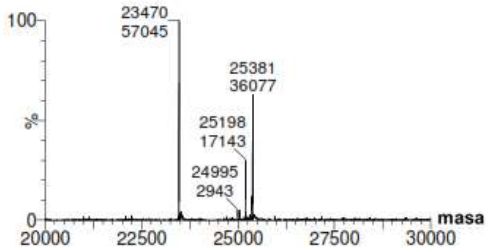


FIGURA 6

hu Cγ
118
AST**K**GPSVFP LAPSS**K**STSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNH**K**PS NT**K**VD**KK**VEP
218
KSCD**K**THTCP PCPAPELLGG PSVFLFPP**K**P **K**DTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEV**K**FNW YVDGVEVHNA **K**T**K**PREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNG**K**
318
EYKC**K**VSN**K**A LPAPIE**K**TIS KA**K**GQPREPQ VYTLPPSRDE LT**K**NQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNY**K**TTPPV LDSDGSFFLY SKLTVD**K**SRW
418 447
QQGNVFSCSV MHEALHNHYT Q**K**SLSLSPG**K**

hu Cκ
108
RTVAAPSVFI FPPSDEQL**K**S GTASVVCLLN NFYPREA**K**VQ W**K**VDNALQSG NSQESVTEQD S**K**DSTYSLSS TLTLS**K**ADYE **K**H**K**VYACEVT HQGLSSPVT**K**
208
SFNRGEC

hu Cλ
110
GQP**K**AAPSVT LFPPSSEELQ AN**K**ATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPV**K** AGVETTTPSK QSNN**K**YAASS YLSLTPEQW**K** SHKSYSCQVT HEGSTVE**K**TV
210
APTECS

FIGURA 7

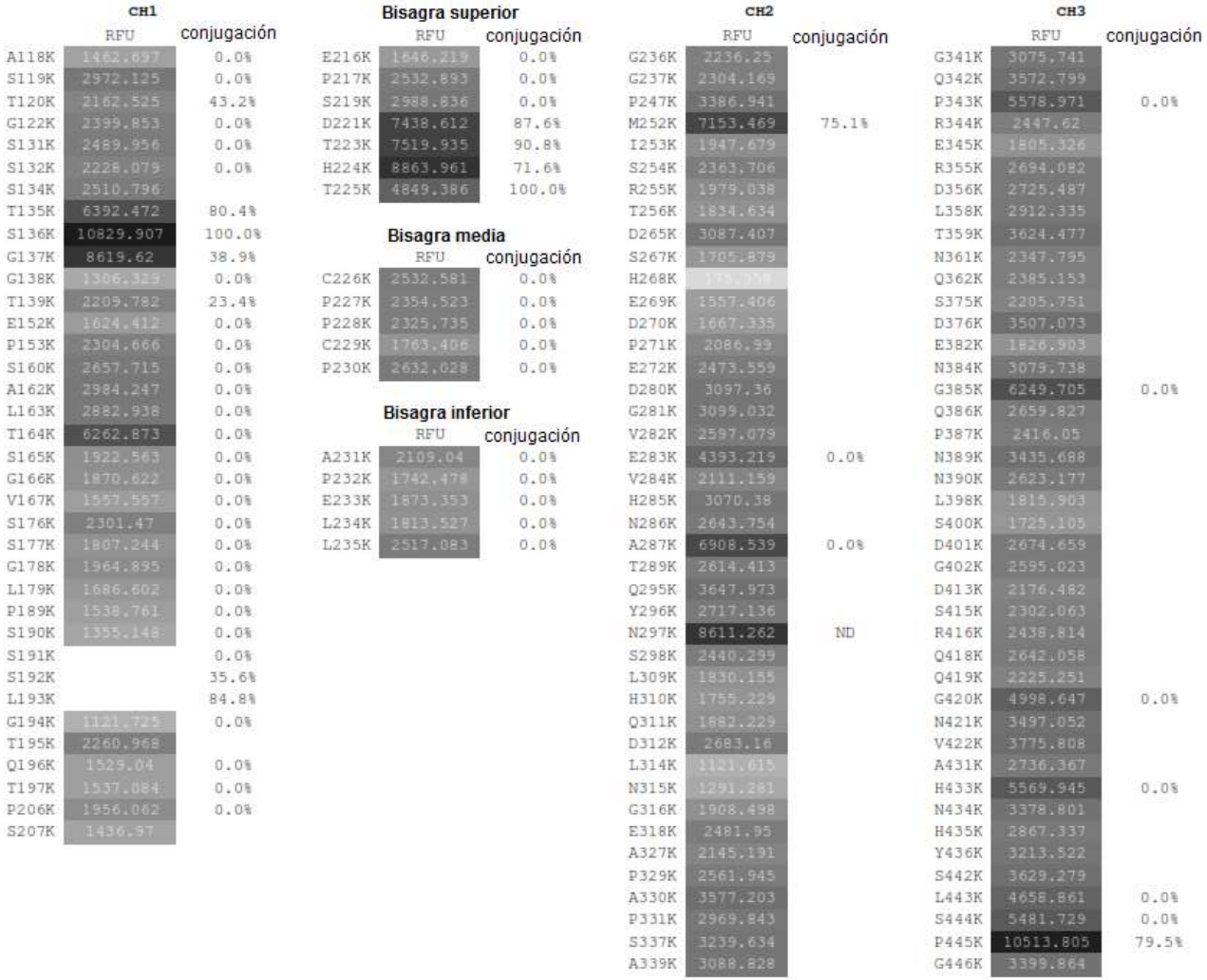

CH1
RFU
conjugación
A118K 1462.697 0.0%
S119K 2972.125 0.0%
T120K 2162.525 43.2%
G122K 2399.853 0.0%
S131K 2489.956 0.0%
S132K 2228.079 0.0%
S134K 2510.796
T135K 6392.472 80.4%
S136K 10829.907 100.0%
G137K 8619.62 38.9%
G138K 1306.329 0.0%
T139K 2209.782 23.4%
E152K 1624.412 0.0%
P153K 2304.666 0.0%
S160K 2657.715 0.0%
A162K 2984.247 0.0%
L163K 2882.938 0.0%
T164K 6262.873 0.0%
S165K 1922.563 0.0%
G166K 1870.622 0.0%
V167K 1557.557 0.0%
S176K 2301.47 0.0%
S177K 1807.244 0.0%
G178K 1964.895 0.0%
L179K 1686.602 0.0%
P189K 1538.761 0.0%
S190K 1355.148 0.0%
S191K 0.0%
S192K 35.6%
L193K 84.8%
G194K 1121.725 0.0%
T195K 2260.968
Q196K 1529.04 0.0%
T197K 1537.084 0.0%
P206K 1956.062 0.0%
S207K 1436.97
Bisagra superior
RFU
conjugación
E216K 1646.219 0.0%
P217K 2532.893 0.0%
S219K 2988.836 0.0%
D221K 7438.612 87.6%
T223K 7519.935 90.8%
H224K 8863.961 71.6%
T225K 4849.386 100.0%
Bisagra media
RFU
conjugación
C226K 2532.581 0.0%
P227K 2354.523 0.0%
P228K 2325.735 0.0%
C229K 1763.406 0.0%
P230K 2632.028 0.0%
Bisagra inferior
RFU
conjugación
A231K 2109.04 0.0%
P232K 1742.478 0.0%
E233K 1873.353 0.0%
L234K 1813.527 0.0%
L235K 2517.083 0.0%
CH2
RFU
conjugación
G236K 2236.25
G237K 2304.169
P247K 3386.941
M252K 7153.469 75.1%
I253K 1947.679
S254K 2363.706
R255K 1979.038
T256K 1834.634
D265K 3087.407
S267K 1705.879
H268K 175.558
E269K 1557.406
D270K 1667.335
P271K 2086.99
E272K 2473.559
D280K 3097.36
G281K 3099.032
V282K 2597.079
E283K 4393.219 0.0%
V284K 2111.159
H285K 3070.38
N286K 2643.754
A287K 6908.539 0.0%
T289K 2614.413
Q295K 3647.973
Y296K 2717.136
N297K 8611.262 ND
S298K 2440.299
L309K 1830.155
H310K 1755.229
Q311K 1882.229
D312K 2683.16
L314K 1121.615
N315K 1291.281
G316K 1908.498
E318K 2481.95
A327K 2145.191
P329K 2561.945
A330K 3577.203
P331K 2969.843
S337K 3239.634
A339K 3088.828
CH3
RFU
conjugación
G341K 3075.741
Q342K 3572.799
P343K 5578.971 0.0%
R344K 2447.62
E345K 1805.326
R355K 2694.082
D356K 2725.487
L358K 2912.335
T359K 3624.477
N361K 2347.795
Q362K 2385.153
S375K 2205.751
D376K 3507.073
E382K 1826.903
N384K 3079.738
G385K 6249.705 0.0%
Q386K 2659.827
P387K 2416.05
N389K 3435.688
N390K 2623.177
L398K 1815.903
S400K 1725.105
D401K 2674.659
G402K 2595.023
D413K 2176.482
S415K 2302.063
R416K 2438.814
Q418K 2642.058
Q419K 2225.251
G420K 4998.647 0.0%
N421K 3497.052
V422K 3775.808
A431K 2736.367
H433K 5569.945 0.0%
N434K 3378.801
H435K 2867.337
Y436K 3213.522
S442K 3629.279
L443K 4658.861 0.0%
S444K 5481.729 0.0%
P445K 10513.805 79.5%
G446K 3399.864

FIGURA 7 (continuación)

kappa		conjugación
R108K	1671.646	
T109K	1359.315	
V110K	1330.375	
A112K	1427.546	
D122K	1271.206	
E123K	1195.854	
S127K	1468.245	
G128K	1827.766	
T129K	1705.873	
R142K	1705.734	
E143K	1458.029	
D151K	3575.421	0.0%
N152K	1380.271	
A153K	1840.456	
L154K	1795.011	
Q155K	1422.783	
S156K	2061.606	
G157K	2648.713	
E165K	1591.482	
D167K	1523.247	
S168K	1385.903	
D170K	1215.408	
S182K	1377.623	
A184K	1471.194	
E187K	1400.015	
H189K	1452.142	
V191K	1788.621	
Q199K	1345.66	
G200K	2479.481	
L201K	4245.729	84.6%
S202K	10192.973	100.0%
S203K	1941.088	
P204K	1579.603	
N210K	1883.766	
R211K	1638.391	
G212K	1775.378	
E213K	3505.908	54.1%

lambda		conjugación
G110K	1357.393	
Q111K	1369.309	
P112K	1626.973	
A115K	2027.041	
S125K	1843.345	
E126K	2251.417	
L128K	2674.771	
Q129K	2299.484	
A130K	1514.892	
N131K	1353.591	
G145K	1975.998	
A146K	2082.148	
V147K	3431.846	0.0%
S155K	2149.37	
S156K	2284.603	
P157K	2165.887	
A160K	1493.712	
G161K	1482.482	
S171K	2192.136	
N172K	2115.781	
N173K	2544.968	
T184K	2422.712	
E186K	2421.28	
Q187K	3157.169	23.6%
S190K	1886.288	
H191K	2053.506	
E201K	2055.553	
G202K	1965.403	
S203K	1813.785	
P211K	1984.017	
T212K	1923.191	
E213K	3378.443	81.8%
S215K	2159.499	

Controles	RFU	conjugación
M009	780.529	0.0%
M009L	12003.892	100.0%

FIGURA 8

Z-Gln-Gly-CAD-biotina: +631Da

	LC				Fd				Fc			
	Calculado	Observado	dMasa	Porcentaje	Calculado	Observado	dMasa	Porcentaje	Calculado	Observado	dMasa	Porcentaje
T135K-CH1	23216	23216	0	100.0%	25099			0.0%	25200	25202	2	70.4%
	23216			0.0%	25099	25731	632	100.0%	25363	25361	-2	29.6%
S136K-CH1	23216	23217	1	100.0%	25113	25113	0	16.2%	25200	25202	2	72.8%
	23216			0.0%	25113	25745	632	83.8%	25363	25362	-1	27.2%
D221K-hg	23216	23216	0	100.0%	25085	25086	1	16.1%	25200	25201	1	70.6%
	23216			0.0%	25085	25716	631	83.9%	25363	25361	-2	29.4%
T223K-hg	23216	23217	1	100.0%	25099	25100	1	57.4%	25200	25202	2	73.2%
	23216			0.0%	25099	25731	632	42.6%	25363	25361	-2	26.8%
H224K-hg	23216	23216	0	100.0%	25063	25064	1	43.6%	25200	25202	2	69.0%
	23216			0.0%	25063	25695	632	56.4%	25363	25362	-1	31.0%
T225K-hg	23216	23215	-1	100.0%	25099	25099	0	70.0%	25200	25200	0	72.2%
	23216			0.0%	25099	25729	630	30.0%	25363	25362	-1	27.8%
M252K-CH2	23216	23216	0	100.0%	25072	25071	-1	100.0%	23752	23753	1	1.7%
	23216			0.0%	25072			0.0%	23752	24384	632	98.3%
N297K-HC2	23216	23217	1	100.0%	25072	25071	-1	100.0%	23769			
	23216			0.0%	25072			0.0%	23769			
P445K-CH3	23216	23217	1	100.0%	25072	25071	-1	100.0%	23786			0.0%
	23216			0.0%	25072			0.0%	23786	24418	632	100.0%
L201K-Ck	23231	23229	-2	18.0%	25072	25072	0	100.0%	25200	25201	1	64.2%
	23231	23864	633	82.0%	25072			0.0%	25363	25361	-2	35.8%
S202K-Ck	23257	23258	1	12.3%	25072	25071	-1	100.0%	25200	25201	1	72.2%
	23257	23890	633	87.7%	25072			0.0%	25363	25362	-1	27.8%

	% de conjugación
T135K-CH1	100.0%
S136K-CH1	83.8%
D221K-hg	83.9%
T223K-hg	42.6%
H224K-hg	56.4%
T225K-hg	30.0%
M252K-CH2	98.3%
N297K-HC2	ND
P445K-CH3	100.0%
L201K-Ck	82.0%
S202K-Ck	87.7%

FIGURA 9

	Z-Gln-Gly-N_3				Z-Gln-Gly-PEG_2-BCN				Z-Gln-Gly-PEG_2-AuF			
	% de conjugación de HC		% de conjugación de LC	DAR prom	% de conjugación de HC		% de conjugación de LC	DAR prom	% de conjugación de HC		% de conjugación de LC	DAR prom
	DAR 1	DAR 2	DAR 1		DAR 1	DAR 2	DAR 1		DAR 1	DAR 2	DAR 1	
T135KHC/L201KLC	78.6%	0.0%	100.0%	3.57	ND	ND	0.0%	0.91*	58.6%	0.0%	94.5%	3.06183
T135KHC/S202KLC	74.9%	0.0%	70.3%	2.90	41.9%	0.0%	0.0%	0.84	38.4%	0.0%	44.6%	1.65927
T135K/L448HC	41.6%	56.7%	0.0%	3.10	ND	ND	0.0%	ND	57.1%	24.7%	0.0%	2.12849
T135K/L448HC/L201KLC	33.2%	59.3%	100.0%	5.04	ND	ND	0.0%	0.80*	61.2%	13.4%	90.8%	3.57403
T135K/L448HC/S202KLC	39.8%	53.2%	75.1%	4.43	42.2%	19.9%	0.0%	1.64	0.5%	0.0%	34.1%	1.75909

FIGURA 10


X
X
hu IgG1 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
hu IgG2 AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKT
hu IgG3 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
hu IgG4 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT
hu IgG1 ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
hu IgG2 ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
hu IgG3 ISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNR
hu IgG4 ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
X
hu IgG1 YTQKSLSLSPGK
hu IgG2 YTQKSLSLSPGK
hu IgG3 FTQKSLSLSPGK
hu IgG4 YTQKSLSLSLGK

FIGURA 11

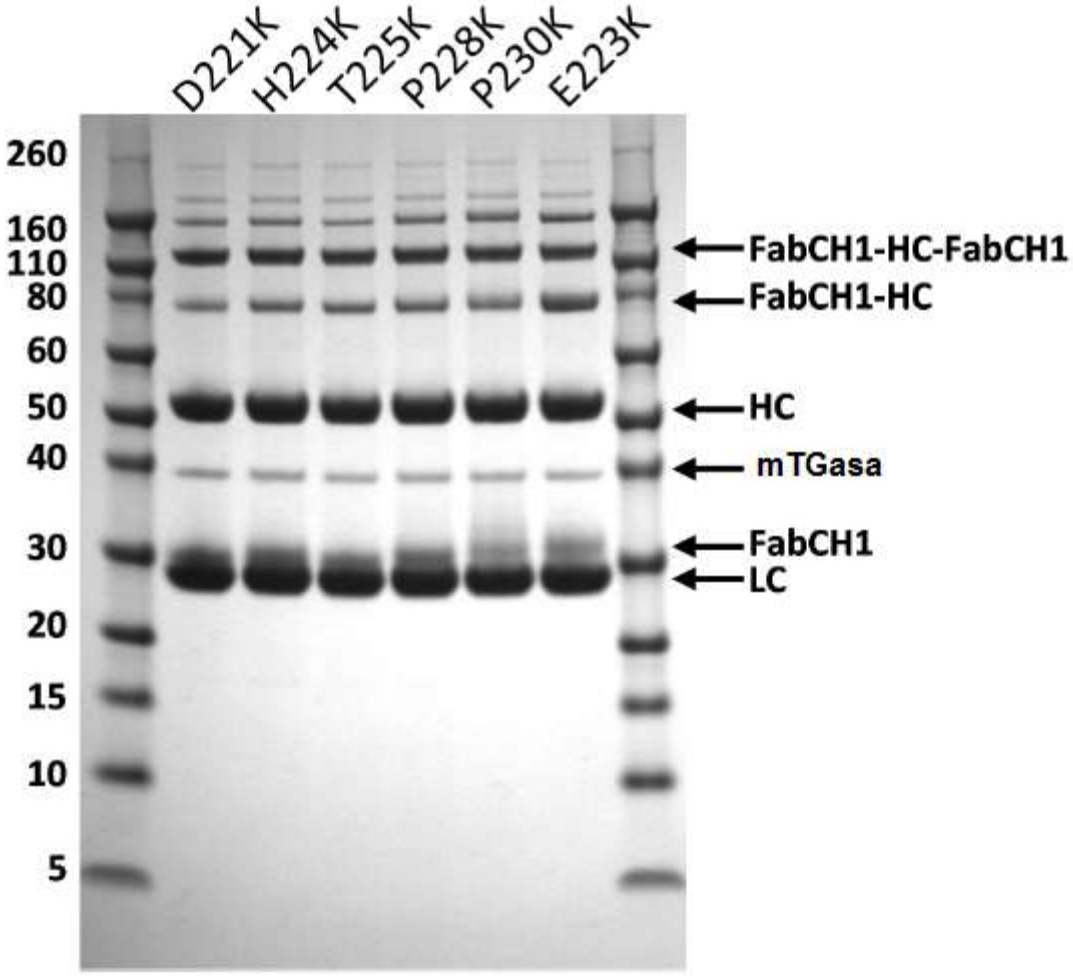

D221K
H224K
T225K
P228K
P230K
E223K
260
160
110
80
60
50
40
30
20
15
10
5
FabCH1-HC-FabCH1
FabCH1-HC
HC
mTGasa
FabCH1
LC

FIGURA 12

