PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
3338052PC02		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2017/041946	13 July 2017 (13-07-2017)	14 July 2016 (14-07-2016)
Applicant		
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 8 sheets.

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

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

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

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

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

5. With regard to the **abstract,**
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      ☐ as suggested by the applicant
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/041946

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

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

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

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

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/041946

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-38
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

40(completely); 39, 47-77(partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/041946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/006490 A2 (CELLERANT THERAPEUTICS INC [US]; KARSUNKY HOLGER [US]; JIANG YING-PING) 10 January 2013 (2013-01-10) the whole document see for instance, pages 2, 4 and 9	39,40, 47-77
Y	US 2012/189617 A1 (TAKAYANAGI SHIN-ICHIRO [JP] ET AL) 26 July 2012 (2012-07-26) the whole document see for instance, paragraphs 22, 395-402 and 406	39,40, 47-77
Y	WO 2016/068802 A1 (AGENCY SCIENCE TECH & RES [SG]) 6 May 2016 (2016-05-06) the whole document in particular, pages 11-15	39,40, 47-77

-/--

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

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 October 2017	03/01/2018

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

2

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

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/071448 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 12 May 2016 (2016-05-12) the whole document in particular, pages 17, 18, 60-66, 102 and table 3a	39,40, 47-77
Y	US 2015/218274 A1 (SABATOS-PEYTON CATHERINE ANNE [US] ET AL) 6 August 2015 (2015-08-06) the whole document	39,40, 47-77
Y	YOSHIKANE KIKUSHIGE ET AL: "TIM-3 as a novel therapeutic target for eradicating acute myelogenous leukemia stem cells", INTERNATIONAL JOURNAL OF HEMATOLOGY, vol. 98, no. 6, 18 September 2013 (2013-09-18), pages 627-633, XP055181432, ISSN: 0925-5710, DOI: 10.1007/s12185-013-1433-6 the whole document in particular, pages 629-630	39,40, 47-77
A	ROBERT L. FERRIS ET AL: "Too Much of a Good Thing? Tim-3 and TCR Signaling in T Cell Exhaustion", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 193, no. 4, 1 August 2014 (2014-08-01), pages 1525-1530, XP055327897, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1400557 in particular, pages 1525-1526	39,40, 47-77

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/041946

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013006490 A2	10-01-2013	US 2013022623 A1	24-01-2013
		US 2015086574 A1	26-03-2015
		US 2017313783 A1	02-11-2017
		WO 2013006490 A2	10-01-2013
US 2012189617 A1	26-07-2012	AU 2011262758 A1	10-01-2013
		CA 2814155 A1	15-12-2011
		CN 103079644 A	01-05-2013
		EP 2581113 A1	17-04-2013
		JP 6158511 B2	05-07-2017
		JP 2017189168 A	19-10-2017
		JP WO2011155607 A1	15-08-2013
		KR 20130132695 A	05-12-2013
		TW 201207397 A	16-02-2012
		US 2012189617 A1	26-07-2012
		US 2014044728 A1	13-02-2014
		US 2017088616 A1	30-03-2017
		WO 2011155607 A1	15-12-2011
WO 2016068802 A1	06-05-2016	AU 2015340055 A1	25-05-2017
		CA 2965627 A1	06-05-2016
		EP 3212229 A1	06-09-2017
		KR 20170070241 A	21-06-2017
		SG 11201703346P A	30-05-2017
		US 2017306016 A1	26-10-2017
		WO 2016068802 A1	06-05-2016
WO 2016071448 A1	12-05-2016	AU 2015341801 A1	27-04-2017
		CA 2964830 A1	12-05-2016
		CN 107001475 A	01-08-2017
		EP 3215532 A1	13-09-2017
		KR 20170080662 A	10-07-2017
		SG 11201703561Q A	30-05-2017
		TW 201629101 A	16-08-2016
		US 2016257749 A1	08-09-2016
		WO 2016071448 A1	12-05-2016
US 2015218274 A1	06-08-2015	AU 2015210750 A1	21-07-2016
		CA 2936863 A1	06-08-2015
		CL 2016001716 A1	09-06-2017
		CN 106132991 A	16-11-2016
		CR 20160347 A	10-03-2017
		CU 20160118 A7	02-02-2017
		EA 201691556 A1	30-12-2016
		EP 3099717 A1	07-12-2016
		JP 2017511687 A	27-04-2017
		KR 20160113272 A	28-09-2016
		PE 03302017 A1	21-04-2017
		PH 12016501482 A1	22-08-2016
		SG 11201605627T A	30-08-2016
		TW 201612193 A	01-04-2016
		US 2015218274 A1	06-08-2015
		US 2017190777 A1	06-07-2017
		US 2017198041 A1	13-07-2017
		UY 35973 A	31-08-2015
		WO 2015117002 A1	06-08-2015

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 40(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 13A3, having a VH of SEQ ID NO: 34 and a VL of SEQ ID NO:60, and mutants thereof (i.e.: of VH of SEQ ID NOs:112-119 and 364)

   ---

2. claims: 41(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 8B9, having a VH of SEQ ID NO: 35 and a VL of SEQ ID NO:61, and to a mutant thereof, having a VH of SEQ ID NO:120.

   ---

3. claims: 42(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 8C4, having a VH of SEQ ID NO: 36 and a VL of SEQ ID NO:61

   ---

4. claims: 43(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 17C3, having a VH of SEQ ID NO: 37 and a VL of SEQ ID NO:60

   ---

5. claims: 44(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 9F6, having a VH of SEQ ID NO: 38 and a VL of SEQ ID NO:61-63, and to a mutant thereof, having a VH of SEQ ID NO:121 and a VL of SEQ ID NO:63.

   ---

6. claims: 45(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 3G4, having a VH of SEQ ID NO: 39 and a VL of SEQ ID NO:60

   ---

7. claims: 46(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 17C8, having a VH of SEQ ID NO: 40 and a VL of SEQ ID NO:61

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-38

The present application contains 77 claims, including 5 independent claims directed to antibodies or antigen-binding fragments thereof that bind to TIM3:
Claim 1 refers to antibodies defined solely in terms of functional characteristics.
Claim 25 refers to 21 different antibodies defined in terms of 6 CDRs.
Claim 35 refers to antibodies defined in terms of certain sequence identity to a VH or a VL selected from among 18 sequences.
Claim 36 refers to antibodies defined in terms of certain sequence identity to a VH selected from among 4 sequences.
Claim 37 refers to 20 different antibodies defined in terms of VH and VL sequences.

There is no clear distinction between these independent claims because of overlapping scope. There are so many claims, and they are drafted in such a way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT , as it is particularly burdensome for a skilled person to establish the subject-matter for which protection is sought.
The claims relate effectively to a large number of possible antibodies and it appears that not every single one of said antibodies shares the functional properties recited in claim 1, raising doubts as to the unity of invention among the claims. Furthermore, support and disclosure in the sense of Articles 6 and 5 PCT is to be found for only a very small proportion of the antibodies claimed, see examples.
The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that a meaningful search of the whole claimed subject-matter could not be carried out (Article 17(2) PCT and PCT Guidelines 9.30).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2017/041946	13.07.2017	14.07.2016

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

Applicant
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1-38, 41-46(completely); 39, 47-77(partially)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 41-46 relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 1-38 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

see separate sheet

☒ the claims, or said claims Nos. 1-38 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

see separate sheet

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-38, 41-46(completely); 39, 47-77(partially)

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.
- ☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☒ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☐ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☒ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☐ all parts.

   ☒ the parts relating to claims Nos. 40(completely); 39, 47-77(partially)

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	40(completely); 39, 47-77(partially)
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	40(completely); 39, 47-77(partially)
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	40(completely); 39, 47-77(partially)
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Summary

The present application relates to antibodies or antigen-binding fragments thereof that bind to TIM3.

Cited documents

Reference is made to the following documents:

D1 WO 2013/006490 A2 (CELLERANT THERAPEUTICS INC [US]; KARSUNKY HOLGER [US]; JIANG YING-PING) 10 January 2013 (2013-01-10)

D2 US 2012/189617 A1 (TAKAYANAGI SHIN-ICHIRO [JP] ET AL) 26 July 2012 (2012-07-26)

D3 WO 2016/068802 A1 (AGENCY SCIENCE TECH & RES [SG]) 6 May 2016 (2016-05-06)

D4 WO 2016/071448 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 12 May 2016 (2016-05-12)

D5 US 2015/218274 A1 (SABATOS-PEYTON CATHERINE ANNE [US] ET AL) 6 August 2015 (2015-08-06)

D6 YOSHIKANE KIKUSHIGE ET AL: "TIM-3 as a novel therapeutic target for eradicating acute myelogenous leukemia stem cells", INTERNATIONAL JOURNAL OF HEMATOLOGY, vol. 98, no. 6, 18 September 2013 (2013-09-18), pages 627-633, XP055181432, ISSN: 0925-5710, DOI: 10.1007/s12185-013-1433-6

D7 ROBERT L. FERRIS ET AL: "Too Much of a Good Thing? Tim-3 and TCR Signaling in T Cell Exhaustion", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 193, no. 4, 1 August 2014 (2014-08-01), pages 1525-1530, XP055327897, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1400557

Re Item III

The present application contains 77 claims, including 5 independent claims directed to antibodies or antigen-binding fragments thereof that bind to TIM3:

- Claim 1 refers to antibodies defined solely in terms of functional characteristics.
- Claim 25 refers to 21 different antibodies defined in terms of 6 CDRs.
- Claim 35 refers to antibodies defined in terms of certain sequence identity to a VH or a VL selected from among 18 sequences.
- Claim 36 refers to antibodies defined in terms of certain sequence identity to a VH selected from among 4 sequences.
- Claim 37 refers to 20 different antibodies defined in terms of VH and VL sequences.

There is no clear distinction between these independent claims because of their overlapping scope. There are so many claims, and they are drafted in such a way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of **Article 6 PCT**, as it is particularly burdensome for a skilled person to establish the subject-matter for which protection is sought.

The claims relate effectively to a large number of possible antibodies and it appears that not every single one of said antibodies shares the functional properties recited in claim 1, raising doubts as to the unity of invention among the claims (see below). Furthermore, support and disclosure in the sense of **Articles 6 and 5 PCT** is to be found for only a very small proportion of the antibodies claimed, see examples.

The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that a meaningful search of the whole claimed subject-matter could not be carried out (**Article 17(2) PCT and PCT Guidelines 9.30**).

In their reply to the clarification request, the Applicant indicated that they requested that the variable region sequences for the heavy and light chains disclosed in claim 39 be searched. The search has therefore been limited to the subject-matter of claim 39 (and subsequent claims), in particular to a subset of the 20 different antibodies defined in terms of their VH and their VL sequences (see objection of lack of unity below).

Re Item IV

This Authority considers that there are 7 inventions covered by the claims indicated as follows:

1. claims: 40(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 13A3, having a VH of SEQ ID NO: 34 and a VL of SEQ ID NO:60, and mutants thereof (i.e.: of VH of SEQ ID NOs:112-119 and 364)

2. claims: 41(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 8B9, having a VH of SEQ ID NO: 35 and a VL of SEQ ID NO:61, and to a mutant thereof, having a VH of SEQ ID NO:120

3. claims: 42(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 8C4, having a VH of SEQ ID NO: 36 and a VL of SEQ ID NO:61

4. claims: 43(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 17C3, having a VH of SEQ ID NO: 37 and a VL of SEQ ID NO:60

5. claims: 44(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 9F6, having a VH of SEQ ID NO: 38 and a VL of SEQ ID NO:61-63, and to a mutant thereof, having a VH of SEQ ID NO:121 and a VL of SEQ ID NO:63.

6. claims: 45(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 3G4, having a VH of SEQ ID NO: 39 and a VL of SEQ ID NO:60

7. claims: 46(completely); 39, 47-77(partially)

   insofar as it relates to anti-TIM3 antibody 17C8, having a VH of SEQ ID NO: 40 and a VL of SEQ ID NO:61

The 7 groups of claims solve the problem of providing anti-TIM3 antibodies.

The single general concept underlying the 7 groups of inventions can thus be regarded as anti-TIM3 antibodies. This concept, however, is not new, since several anti-TIM3 antibodies are known in the art, see D1-D5 (D1, page 2; D2, §22; D3, page 15; D4, page 17 and D5, §5).

Since no other technical feature (**Rule 13.2 PCT**) could be identified to provide a linking concept between the subject-matter of said claims, each of the above mentioned group of claims must be regarded as a separate group of inventions.

First group of inventions

Re Item V

Novelty, inventive step and industrial applicability

1 D1 discloses anti-TIM3 antibodies which inhibit proliferation of a TIM3-expressing cell (page 2). Use of these antibodies to treat diseases such as cancer is also shown (page 4), along with diagnostic methods (page 9).

D2 discloses anti-human TIM3 antibodies which bind to the extracellular region of TIM3 (§22), and their use in therapy (§395-402) and diagnosis (§406).

D3 discloses antibodies that bind human or rhesus TIM3, which are cytotoxic against TIM3-expressing cells, which increase T cell proliferation in an MLR assay, and which increase IFN-γ production in an MLR assay (page 15). Also shown in this document are bispecific antibodies capable of binding TIM3 and another target (page 11). Use of these antibodies in methods of treating cancer or a T-cell dysfunctional disease (pages 12-13) and in diagnostic methods (pages 13-14) is also disclosed.

D4 discloses anti-TIM3 monoclonal antibodies which show high cytotoxic activity against cancer cells as immunoconjugates (page 17). The antibodies bind to human and cynomolgous TIM-3 with nM affinities (table 3a) and induce IFN-γ release (pages 18 and 102). Use of the antibodies or immunoconjugates in therapy (pages 63-66) and diagnostics and detection (pages 60-61) is also shown.

D5 discloses antibodies that bind to TIM-3 and their use in the treatment of immune, cancerous and infectious disorders (§5).

None of these documents discloses antibodies comprising the sequences recited in claim 39, sections (a) and (l) to (t). This claim, together with claims 40 and 47-77, insofar as they depend on claim 39, can be considered novel (**Article 33(2) PCT**).

2 The present application, however, does not meet the criteria of **Article 33(1) PCT**, because the subject-matter of claims 39, 40 and 47-77 does not involve an inventive step in the sense of **Article 33(3) PCT**.

2.1 D3 can be considered the closest prior art to the subject-matter of claims 39, 40 and 47-77, disclosing anti-TIM3 antibodies and their use in therapy and detection (pages 12-14).

The subject-matter of claims 39 differs from this known D1 in that the antibodies comprise different sequences. There is no apparent technical effect derived from said difference, however.

The problem to be solved may therefore be regarded as the provision of alternative anti-TIM3 antibodies for use in therapy.

Given the fact that methods to obtain monoclonal antibodies, directed against every well known and defined antigen (such as TIM3) and to screen said antibodies in order to select those presenting specific characteristics (such as high or low neutralizing activity) are considered routine in the art, the subject-matter of claim 39 cannot be considered inventive (**Article 33(3) PCT**). In the present case, the skilled person would consider obvious producing further anti-TIM3 monoclonal antibodies to solve the problem posed and to do so, said skilled person would apply any of the standard methods (see for instance, D1, pages 35-37, D2, pages 22-23, and D4, pages 44-47). An inventive step could only be acknowledged if the antibodies would show unexpected properties or if it was unexpected that such antibodies could be produced at all, which does not seem to be the case for the antibodies claimed.

2.2 The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the corresponding independent claims 55-69, 71, 72 and 77, directed to bispecific molecules comprising the non-inventive antibodies of previous claims, to nucleic acids encoding said non-inventive antibodies, to expression vectors comprising said polynucleotides, to host cells comprising said expression vectors, to immunoconjugates comprising said antibodies, to compositions and kits comprising said antibodies, to a method to produce said antibodies using the above recited host cells, and to the use of said non-inventive antibodies for therapy and detection, which therefore are also considered not inventive (**Article 33(3) PCT**).

2.3 Dependent claims 40, 47-54, 70 and 73-76 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the **PCT** in respect of inventive step, see documents D1-D4 and the corresponding passages cited in the search report. In particular, and regarding the antibodies of claims 40, 53 and 54, defined by their heavy and

light chain (variable region or full length) sequences or by having one or more of a list of properties, the same reasoning applies as to those of claim 39 (please see above). D4 discloses antibodies of isotypes IgG1 and IgG4 (page 42), relevant for claims 47-48. D4 also discloses antibodies with reduced effector function, including IgG1 antibodies with mutations L234A and L235A or with mutations L234A, L235A and P329G (numbering according to EU index), see page 52, relevant for claims 49-51. D4 discloses human and humanized antibodies (pages 44-45), relevant for claim 52. D3 already discloses the use of anti-TIM3 antibodies to stimulate the immune response against a tumor (pages 29-30), relevant for claim 70, in methods to treat tumors (also metastatic, see page 34) of the bladder, blood, bone, breast, central nervous system, cervix, colon, kidney, liver, lung, lymph, ovary, pancreas, prostate, skin, stomach, thyroid gland and uterus, lymphoma, myeloma, leukemia and sarcoma (pages 34-35), relevant for claims 73-74. Finally, D3 also teaches the use of anti-TIM3 antibodies in combination with anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4, anti-LAG-3 or anti-GITR antibodies to treat tumors (see page 39), relevant for claim 76.

3 Claims 63-76 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of **Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT**.

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

Patentability, in particular novelty and inventive step, of claims 63-76 has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the compound/composition.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 January 2018 (18.01.2018)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2018/013818 A2

(51) International Patent Classification:
C07K 16/28 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2017/041946

(22) International Filing Date:
13 July 2017 (13.07.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
62/362,541 14 July 2016 (14.07.2016) US
62/459,499 15 February 2017 (15.02.2017) US

(71) Applicant: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** [US/US]; Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US).

(72) Inventors: **SCHEBYE, Xiao Min**; 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US). **SELBY, Mark J.**; 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US). **HAN, Michelle Minhua**; 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US). **BEE, Christine**; 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US). **DENG, Andy X.**; 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US). **CHUNTHARAPAI, Anan**; 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US). **DEVAUX, Brigitte**; 320 Duluth Circle, Palo Alto, California 94306 (US). **LI, Huiming**; 91 Grove Street, Lexington, Massachusetts 02420 (US). **SHEPPARD, Paul O.**; 13532 278th Drive NE, Granite Falls, Washington 98252 (US). **KORMAN, Alan J.**; 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US). **ARDOUREL, Daniel F.**; 19010 201st Avenue NE, Woodinville, Washington 98077 (US). **DEYANOVA, Ekaterina**; Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **HUANG, Richard**; Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **CHEN, Guodong**; Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543 (US). **KUHNE, Michelle**; 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US). **TRUONG, Hong-An**; 700 Bay Road, Redwood City, California 94063 (US).

(74) Agent: **KIM, Ji-Eun** et al.; Sterne, Kessler, Goldstein & Fox P.L.L.C., 1100 New York Avenue, NW, Washington, District of Columbia 20005 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:
— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*
— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(54) Title: ANTIBODIES AGAINST TIM3 AND USES THEREOF

(57) Abstract: Provided herein are antibodies, or antigen-binding portions thereof, that bind to T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM3) protein. Also provided are uses of these antibodies, or antigen-binding portions thereof, in therapeutic applications, such as treatment of cancer. Further provided are cells that produce the antibodies, or antigen-binding portions thereof, polynucleotides encoding the heavy and/or light chain regions of the antibodies, or antigen-binding portions thereof, and vectors comprising the polynucleotides encoding the heavy and/or light chain regions of the antibodies, or antigen-binding portions thereof.

WO 2018/013818 A2

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> ANTICUERPOS CONTRA PROTEÍNA 3 QUE CONTIENE EL DOMINIO DE MUCINA E INMUNOGLOBULINA DE LINFOCITOS T (TIM3) Y SUS USOS

<130> 3338.052PC02/ELE/C-K/DKC

<150> US 62/459,499
<151> 2017-02-15

<150> US 62/362,541
<151> 2016-07-14

<160> 385

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 IgG1.1f HC

<400> 1

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

```
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
```

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 2
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG1.1f HC

<400> 2

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
            20                  25                  30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220
```

```
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
```

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 3
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 IgG1.1f HC

<400> 3

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

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

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
```

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 4
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 IgG1.1f HC

<400> 4

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

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

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

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

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

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

```
Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
```

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 5
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG1.1f HC

<400> 5

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
```

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 6
<211> 454
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 IgG1.1f HC

<400> 6

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 7
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 IgG1.1f HC

<400> 7

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270
```

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 8
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 8

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
```

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 9
<211> 446
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 9

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
```

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 10
<211> 446
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 10

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

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

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
```

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 11
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 11

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
```

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 12
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 12

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
```

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 13
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 13

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
    210                 215                 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
        275                 280                 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305                 310                 315                 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
                325                 330                 335

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
            340                 345                 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
        355                 360                 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
    370                 375                 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385                 390                 395                 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
                405                 410                 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
            420                 425                 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
        435                 440                 445
```

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 14
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 14

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
```

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 15
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 IgG1.3f HC

<400> 15

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 16
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG1.3f HC

<400> 16

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
            20                  25                  30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

```
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
```

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 17
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 IgG1.3f HC

<400> 17

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

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

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

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

```
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
```

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 18
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 IgG1.3f HC

<400> 18

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 19
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG1.3f HC

<400> 19

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

```
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
```

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 20
<211> 454
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 IgG1.3f HC

<400> 20

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

```
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
    130                 135                 140

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
    210                 215                 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225                 230                 235                 240

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
        275                 280                 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305                 310                 315                 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
                325                 330                 335
```

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 21
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 IgG1.3f HC

<400> 21

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 22

<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 22

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
```

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 23
<211> 446
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 23

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 24
<211> 446
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 24

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

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

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
```

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 25

<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 25

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
```

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 26
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 26

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

```
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
```

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 27
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 27

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
    210                 215                 220
```

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 28
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 28

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
```

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 29
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3, 17C3, 3G4 LC

<400> 29

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 30
<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9, 8C4, 17C8 LC

<400> 30

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 31

<211> 215
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK3) LC

<400> 31

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 32
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK1) LC

<400> 32

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 33
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK2) LC

<400> 33

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 34
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 VH

<400> 34

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 VH

<400> 35

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 VH

<400> 36

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

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

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 VH

<400> 37

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 VH

<400> 38

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 VH

<400> 39

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 VH

<400> 40

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 CDR1 (VH)

<400> 41

Ser Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 CDR1 (VH)

<400> 42

Arg His Tyr Trp Asn
1 5

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 CDR1 (VH)

<400> 43

Arg Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 44
<211> 5
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 CDR1 (VH)

<400> 44

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 CDR1 (VH)

<400> 45

Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 46
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 CDR2 (VH)

<400> 46

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 47
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 CDR2 (VH)

<400> 47

Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 48
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 CDR2 (VH)

<400> 48

Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 CDR2 (VH)

<400> 49

Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 CDR2 (VH)

<400> 50

Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 51
<211> 17
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 CDR2 (VH)

<400> 51

Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 CDR2 (VH)

<400> 52

Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 53
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 CDR3 (VH)

<400> 53

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anticuerpo 8B9 CDR3 (VH)

<400> 54

Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile
1 5

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 CDR3 (VH)

<400> 55

Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 56
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 CDR3 (VH)

<400> 56

Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 57
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 CDR3 (VH)

<400> 57

Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 58
<211> 15
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 CDR3 (VH)

<400> 58

Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 59
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 CDR3 (VH)

<400> 59

Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 60
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3, 17C3, 3G4 VL

<400> 60

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 61
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3) VL

<400> 61

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK1) VL

<400> 62

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK2) VL

<400> 63

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 64
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8 CDR1 (VL)

<400> 64

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK1) CDR1 (VL)

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8 CDR2 (VL)

<400> 66

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK1) CDR2 (VL)

<400> 67

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3, 17C3, 3G4 CDR3 (VL)

<400> 68

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8 CDR3 (VL)

<400> 69

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK1) CDR3 (VL)

<400> 70

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK2) CDR3 (VL)

<400> 71

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
1 5

<210> 72
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q) IgG1.1f HC

<400> 72

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 73
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) IgG1.1f HC

<400> 73

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

```
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
```

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 74
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) IgG1.1f HC

<400> 74

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335
```

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 75
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) IgG1.1f HC

<400> 75

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 76

<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) IgG1.1f HC

<400> 76

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
```

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 77
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y) IgG1.1f HC

<400> 77

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 78
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) IgG1.1f HC

<400> 78

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
```

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 79
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.1f HC

<400> 79

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
```

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 80
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) IgG1.1f HC

<400> 80

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
```

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 81
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (A108T) IgG1.1f HC

<400> 81

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

```
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415
```

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 82
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 82

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335
```

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 83
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 83

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

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

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

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
    50                  55                  60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
```

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 84

<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 84

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380
```

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 85
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 85

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 86
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 86

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
```

```
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
```

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 87
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 87

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 88
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 88

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 89
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 89

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
```

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
                325                 330                 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
```

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 90
<211> 446
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 90

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
```

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 91
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (A108T) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 91

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 92

<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q) IgG1.3f HC

<400> 92

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 93
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) IgG1.3f HC

<400> 93

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 94
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) IgG1.3f HC

<400> 94

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
```

```
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
```

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 95
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) IgG1.3f HC

<400> 95

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 96
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) IgG1.3f HC

<400> 96

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 97
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y) IgG1.3f HC

<400> 97

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
```

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
```

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 98
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) IgG1.3f HC

<400> 98

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
```

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 99
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.3f HC

<400> 99

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
```

```
Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445
```

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 100
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) IgG1.3f HC

<400> 100

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 101
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (A108T) IgG1.3f HC

<400> 101

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

```
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
```

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 102
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 102

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
```

```
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430
```

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 103
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 103

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

```
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350
```

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 104
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 104

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 105
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 105

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400
```

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 106
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 106

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320
```

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 107
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 107

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240
```

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 108
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 108

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365
```

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 109
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 109

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 110
<211> 446
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 110

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

```
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
```

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 111
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (A108T) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 111

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

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

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

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 112
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q) VH

<400> 112

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 113
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) VH

<400> 113

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 114
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) VH

<400> 114

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 115
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) VH

<400> 115

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

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

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 116
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) VH

<400> 116

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y) VH

<400> 117

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 118
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) VH

<400> 118

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, P102Y) VH

<400> 119

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 120
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) VH

<400> 120

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 121
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (A108T) VH

<400> 121

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E) CDR2 (VH)

<400> 122

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 123
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) CDR2 (VH)

<400> 123

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 124
<211> 16
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) CDR2 (VH)

<400> 124

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 125
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) CDR2 (VH)

<400> 125

Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 126
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E); 13A3 (N60Q, D101E) CDR3 (VH)

<400> 126

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
1 5 10

<210> 127
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) CDR3 (VH)

<400> 127

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 128
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y) CDR3 (VH)

<400> 128

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 129
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) CDR3 (VH)

<400> 129

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominio constante de HC de todos los anticuerpos (IgG1.1f)

<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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 131
<211> 329
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominio constante de HC de todos los anticuerpos (IgG1.1f) (sin K C-terminal)

<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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

```
Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 132
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominio constante de HC de todos los anticuerpos (IgG1.3f)

<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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 133
<211> 329
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominio constante de HC de todos los anticuerpos (IgG1.3f) (sin K C-terminal)

<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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 134
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 IgG1.1f HC

<400> 134
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 135
<211> 1344
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG1.1f HC

<400> 135
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 136
<211> 1344
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 IgG1.1f HC

<400> 136
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 137
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 IgG1.1f HC

<400> 137
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 138
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG1.1f HC

<400> 138
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 139
<211> 1365
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 IgG1.1f HC

<400> 139
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggta aatga 1365

<210> 140
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 IgG1.1f HC

<400> 140
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 141
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 141

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 142
<211> 1341

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 142
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341
<210> 143

<211> 1341
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 143
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 144
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 144
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 145
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 145
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 146
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 146
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga 1362

<210> 147
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 147
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 148
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 IgG1.3f HC

<400> 148
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 149
<211> 1343
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG1.3f HC

<400> 149
aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcggagacc ctgtccctca 60

cctgcactgt ctctggtggc tccatcagtc gtcactactg gaactggatc cggcagcccc 120

cagggaaggg actggagtgg attgggtata tccattacag tggaagcacc aactacaatt 180

cctccctcaa gagtcgagtc accatatcag tagacacgtc caagaaccag ttctccctga 240

agctgagctc tgtgaccgct gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga gatactgggt 300

actacggtat ggacatctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca gctagcacca 360

agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg 420

ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag 480

gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact 540

ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca 600

acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg 660

acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc ccgtcagtct 720

tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat 780

gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg 840

gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc 900

gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt 960

gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag 1020

ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga 1080

accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt 1140

gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg 1200

acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga 1260

acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc 1320

tctccctgtc cccgggtaaa tga 1343

<210> 150
<211> 1344
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 IgG1.3f HC

<400> 150
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 151
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 IgG1.3f HC

<400> 151
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 152
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG1.3f HC

<400> 152
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 153
<211> 1365
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 IgG1.3f HC

<400> 153
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggta aatga 1365

<210> 154
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 IgG1.3f HC

<400> 154
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 155
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 155
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 156
<211> 1340
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 156
aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcggagacc ctgtccctca 60

cctgcactgt ctctggtggc tccatcagtc gtcactactg gaactggatc cggcagcccc 120

cagggaaggg actggagtgg attgggtata tccattacag tggaagcacc aactacaatt 180

cctccctcaa gagtcgagtc accatatcag tagacacgtc caagaaccag ttctccctga 240

agctgagctc tgtgaccgct gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga gatactgggt 300

actacggtat ggacatctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca gctagcacca 360

agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg 420

ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag 480

gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact 540

ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca 600

acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg 660

acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc ccgtcagtct 720

tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat 780

gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg 840

gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc 900

gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt 960

gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag 1020

ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga 1080

accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt 1140

gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg 1200

acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga 1260

acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc 1320

tctccctgtc cccgggttga 1340

<210> 157
<211> 1341
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 157
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 158
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 158
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 159
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 159
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 160
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 160
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga 1362

<210> 161
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 161
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catactactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 162
<211> 648
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3, 17C3, 3G4 LC

<400> 162
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 163
<211> 648
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9, 8C4, 17C8 LC

<400> 163
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 164
<211> 648
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK3) LC

<400> 164
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 165
<211> 645
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK1) LC

<400> 165
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 166
<211> 645
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK2) LC

<400> 166
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 167
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 VH

<400> 167
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 168
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 VH

<400> 168
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 169
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 VH

<400> 169
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 170
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 VH

<400> 170
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 171
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 VH

<400> 171
cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtggtggtgg tagtaccata 180

tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactcg 240

ctgtttctgc aaatgaacag cctgagagtc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300

gatggctata gcagtggctg gtactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccgcg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 172
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 VH
<400> 172
cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtactagtgg tagtatcata 180

tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactca 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300

gaagggtata gcagcagctg gtcctactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 173
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 VH

<400> 173
cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtagtagtgg tagtatcata 180

tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactca 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300

gatgggtata gcagtggctg ggagtactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 174
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 CDR1 (VH) y variantes (N60Q; N60S; N60A; D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q y P102Y; 13A3 (N60Q, D101E))

<400> 174
agtagaagtt actactgggg c 21

<210> 175
<211> 15
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 CDR1 (VH) y 8B9 (S61P) variante

<400> 175
cgtcactact ggaac 15

<210> 176
<211> 15
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 CDR1 (VH)

<400> 176
cgttactact ggagc 15

<210> 177
<211> 15
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 CDR1 (VH)

<400> 177
agctactata tgcac 15

<210> 178
<211> 15
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 CDR1 (VH), 9F6 (A108T) variante, 3G4 y 17C8

<400> 178
gactactaca tgagc 15

<210> 179
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 CDR2 (VH) y variantes (D101E, P102V, P102Y y P102L)

<400> 179

agtatctatt atagtgggtt cacctactac aacccgtccc tcaagagt 48

<210> 180
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 CDR2 (VH)

<400> 180
tatatccatt acagtggaag caccaactac aattcctccc tcaagagt 48

<210> 181
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 CDR2 (VH)

<400> 181
tatatccatt acactgggag caccaactac aacccctccc tcaagagt 48

<210> 182
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 CDR2 (VH)

<400> 182
ataatcaacc ctaggggtga tagcataatc tacgcacaga agttccaggg c 51

<210> 183
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 CDR2 (VH) y 9F6 (A108T) variante

<400> 183
ttcattagtg gtggtggtag taccatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 184
<211> 51

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 CDR2 (VH)

<400> 184
ttcattagta ctagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 185
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 CDR2 (VH)

<400> 185
ttcattagta gtagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 186
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 CDR3 (VH) y variantes (N60Q, N60S, N60A)

<400> 186
gggggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgacccc 39

<210> 187
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 CDR3 (VH) y 8B9 (S61P) variante

<400> 187
gatactgggt actacggtat ggacatc 27

<210> 188
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 CDR3 (VH)

<400> 188
gatacgggct actacggtat ggacgtc 27

<210> 189
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 CDR3 (VH)

<400> 189
gatttctatg gttcgggaaa ctactactac ggtatggacg tc 42

<210> 190
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 CDR3 (VH) y 9F6 (A108T) variante

<400> 190
gatggctata gcagtggctg gtactactac ggtatggacg tc 42

<210> 191
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 CDR3 (VH)

<400> 191
gaagggtata gcagcagctg gtcctactac tacggtatgg acgtc 45

<210> 192
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 CDR3 (VH)

<400> 192
gatgggtata gcagtggctg ggagtactac ggtatggacg tc 42

<210> 193

<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3, 17C3, 3G4 VL

<400> 193
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 194
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3) VL

<400> 194
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 195
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK1) VL

<400> 195
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 196
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK2) VL

<400> 196
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 197
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8 CDR1 (VL)

<400> 197
agggccagtc agagtgttag cagcagctac ttagcc 36

<210> 198
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK1) CDR1 (VL)

<400> 198
cgggcaagtc agggcattag cagtgcttta gcc 33

<210> 199
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8 CDR2 (VL)

<400> 199
ggtgcatcca gcagggccac t 21

<210> 200
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK1) CDR2 (VL)

<400> 200
gatgcctcca gtttggaaag t 21

<210> 201
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3, 17C3, 3G4 CDR3 (VL)

<400> 201
cagcagtatg gtagctcacc gatcacc 27

<210> 202
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8 CDR3 (VL)

<400> 202
cagcagtatg gtagctcacc gctcact 27

<210> 203
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK1) CDR3 (VL)

<400> 203
caacagttta atagttaccc tcggacg 27

<210> 204
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (VK2) CDR3 (VL)

<400> 204
cagcagtatg gtagctcact cact 24

<210> 205
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q) IgG1.1f HC

<400> 205
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 206
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) IgG1.1f HC

<400> 206
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 207
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) IgG1.1f HC

<400> 207
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 208
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) IgG1.1f HC

<400> 208
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 209
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) IgG1.1f HC

<400> 209
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 210
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y) IgG1.1f HC

<400> 210
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 211
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) IgG1.1f HC

<400> 211
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 212
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.1f HC

<400> 212
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 213
<211> 1344
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) IgG1.1f HC

<400> 213
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 214
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (A108T) IgG1.1f HC

<400> 214
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 215
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 215
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 216
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 216
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 217
<211> 1359

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60a) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 217

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 218
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 218
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 219
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 219
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 220
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 220
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 221
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 221
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 222
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 222
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggaccccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 223
<211> 1341
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 223
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 224
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (A108T) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 224
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 225
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q) IgG1.3f HC

<400> 225
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 226
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) IgG1.3f HC

<400> 226
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 227
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) IgG1.3f HC

<400> 227
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 228
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) IgG1.3f HC

<400> 228
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 229
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) IgG1.3f HC

<400> 229
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 230
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y) IgG1.3f HC

<400> 230
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 231
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) IgG1.3f HC

<400> 231
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 232
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.3f HC

<400> 232
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 233
<211> 1344
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) IgG1.3f HC

<400> 233
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 234
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (A108T) IgG1.3f HC

<400> 234
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 235
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 235
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 236
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 236
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 237
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 237
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 238
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 238
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 239
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 239
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 240
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 240
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 241
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 241
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 242
<211> 1359
<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 242

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 243
<211> 1341
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 243
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 244
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (A108T) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 244
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 245
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q) VH

<400> 245
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 246
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) VH

<400> 246
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 247
<211> 369

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) VH

<400> 247
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 248
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) VH

<400> 248
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 249
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) VH

<400> 249
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 250
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102Y) VH

<400> 250
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 251
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) VH
<400> 251
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 252
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, P102Y) VH

<400> 252
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 253
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) VH

<400> 253
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 254
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 (A108T) VH

<400> 254
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 255
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpos 13A3 (N60Q), 13A3 (N60Q, P102Y), 13A3 (N60Q, D101E) CDR2 (VH)

<400> 255
agtatctatt atagtgggtt cacctactac caaccgtccc tcaagagt 48

<210> 256
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60S) CDR2 (VH)
<400> 256
agtatctatt atagtgggtt cacctactac tcaccgtccc tcaagagt 48

<210> 257
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60A) CDR2 (VH)

<400> 257
agtatctatt atagtgggtt cacctactac gcaccgtccc tcaagagt 48

<210> 258
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 (S61P) CDR2 (VH)

<400> 258
tatatccatt acagtggaag caccaactac aatccctccc tcaagagt 48

<210> 259
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (D101E) CDR3 (VH)

<400> 259
gggggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgaaccc 39

<210> 260
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102V) CDR3 (VH)

<400> 260
gggggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgacgta 39

<210> 261
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpos 13A3 (P102Y), 13A3 (N60Q, P102Y), 13A3 (N60Q, D101E)
CDR3 (VH)

<400> 261
gggggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgactac 39

<210> 262
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (P102L) CDR3 (VH)

<400> 262
gggggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgaccta 39

<210> 263
<211> 994
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominio constante de HC de todos los anticuerpos (IgG1.1f)

<400> 263
agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggtaa atga 994

<210> 264
<211> 991
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominio constante de HC de todos los anticuerpos (IgG1.1f) (sin K C-terminal)

<400> 264
agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggttg a 991

<210> 265

<211> 994
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominio constante de HC de todos los anticuerpos (IgG1.3f)

<400> 265
agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggtaa atga 994

<210> 266
<211> 991
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominio constante de HC de todos los anticuerpos (IgG1.3f) (sin K C-terminal)

<400> 266

agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggttg a 991

<210> 267
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal

<400> 267
Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
1 5 10 15

Ala His Ser

<210> 268

<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal

<400> 268

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly
20

<210> 269
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal

<400> 269

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 270
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal

<400> 270
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 271

<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal

<400> 271

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu
1 5 10 15

Pro Gly Ala Arg Cys
20

<210> 272
<211> 43
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal

<400> 272
atggactgga cctggagggt cttctgcttg ctggctgtag ctc 43

<210> 273
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal

<400> 273
atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga
60

<210> 274
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal

<400> 274
atgaagcacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcggctc ccagatgggt cctgtcc 57

<210> 275
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal

<400> 275
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctt gttgctatta taaaaggtgt c 51

<210> 276
<211> 66
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal

<400> 276
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgt 66

<210> 277
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> IgG1 humana (variante alotípica)

<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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
```

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 278
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278

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> 279
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Extremo C-terminal de la cadena pesada

<400> 279

Leu Ser Pro Gly Lys
1 5

<210> 280
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Extremo C-terminal de la cadena pesada

<400> 280

Leu Ser Pro Gly
1

<210> 281
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Extremo C-terminal de la cadena pesada

<400> 281

Leu Ser Pro
1

<210> 282
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> VH CDR1 degenerada
<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(4)
<223> Xaa es cualquier aminoácido

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (6)..(7)
<223> Xaa es cualquier aminoácido

<400> 282

Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa
1 5

<210> 283
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> VH CDR2 degenerada

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(1)
<223> Xaa es cualquier aminoácido

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (3)..(5)
<223> Xaa es cualquier aminoácido

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (7)..(10)
<223> Xaa es cualquier aminoácido

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (12)..(17)
<223> Xaa es cualquier aminoácido

<400> 283

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 284
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> VH CDR3 degenerada

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(10)
<223> Xaa es cualquier aminoácido

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (13)..(20)
<223> Xaa es cualquier aminoácido

<400> 284

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> VL CDR1 degenerada

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (3)..(4)
<223> Xaa es cualquier aminoácido

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (6)..(8)
<223> Xaa es cualquier aminoácido

<400> 285

Gln Gln Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Thr
1 5

<210> 286
<211> 300
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 286

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
130 135 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145 150 155 160

Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
165 170 175

Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
180 185 190

Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
195 200 205

Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
210 215 220

Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile
225 230 235 240

Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu
245 250 255

Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr
260 265 270

Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln
275 280 285

Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met
290 295 300

<210> 287
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 287

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125

Ile Lys Pro Gly Glu Trp Thr Phe Ala Cys His Leu Tyr Glu
130 135 140

<210> 288
<211> 2448
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 288
agaacactta caggatgtgt gtagtgtggc atgacagaga actttggttt cctttaatgt 60

gactgtagac ctggcagtgt tactataaga atcactggca atcagacacc cgggtgtgct 120

gagctagcac tcagtggggg cggctactgc tcatgtgatt gtggagtaga cagttggaag 180

aagtacccag tccatttgga gagttaaaac tgtgcctaac agaggtgtcc tctgactttt 240

cttctgcaag ctccatgttt tcacatcttc cctttgactg tgtcctgctg ctgctgctgc 300

tactacttac aaggtcctca gaagtggaat acagagcgga ggtcggtcag aatgcctatc 360

tgccctgctt ctacacccca gccgccccag ggaacctcgt gcccgtctgc tggggcaaag 420

gagcctgtcc tgtgtttgaa tgtggcaacg tggtgctcag gactgatgaa agggatgtga 480

attattggac atccagatac tggctaaatg gggatttccg caaaggagat gtgtccctga 540

ccatagagaa tgtgactcta gcagacagtg ggatctactg ctgccggatc caaatcccag 600

gcataatgaa tgatgaaaaa tttaacctga agttggtcat caaaccagcc aaggtcaccc 660

ctgcaccgac tcggcagaga gacttcactg cagcctttcc aaggatgctt accaccaggg 720

gacatggccc agcagagaca cagacactgg ggagcctccc tgatataaat ctaacacaaa 780

tatccacatt ggccaatgag ttacgggact ctagattggc caatgactta cgggactctg 840

gagcaaccat cagaataggc atctacatcg gagcagggat ctgtgctggg ctggctctgg 900

ctcttatctt cggcgcttta attttcaaat ggtattctca tagcaaagag aagatacaga 960

atttaagcct catctctttg gccaacctcc ctccctcagg attggcaaat gcagtagcag 1020

agggaattcg ctcagaagaa aacatctata ccattgaaga gaacgtatat gaagtggagg 1080

agcccaatga gtattattgc tatgtcagca gcaggcagca accctcacaa cctttgggtt 1140

gtcgctttgc aatgccatag atccaaccac cttatttttg agcttggtgt tttgtctttt 1200

tcagaaacta tgagctgtgt cacctgactg gttttggagg ttctgtccac tgctatggag 1260

cagagttttc ccattttcag aagataatga ctcacatggg aattgaactg ggacctgcac 1320

tgaacttaaa caggcatgtc attgcctctg tatttaagcc aacagagtta cccaacccag 1380

agactgttaa tcatggatgt tagagctcaa acgggctttt atatacacta ggaattcttg 1440

acgtggggtc tctggagctc caggaaattc gggcacatca tatgtccatg aaacttcaga 1500

taaactaggg aaaactgggt gctgaggtga aagcataact tttttggcac agaaagtcta 1560

aaggggccac tgattttcaa agagatctgt gatccctttt tgtttttttgt ttttgagatg 1620

gagtcttgct ctgttgccca ggctggagtg caatggcaca atctcggctc actgcaagct 1680

ccgcctcctg ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc tgagtggctg ggattacagg 1740

catgcaccac catgcccagc taatttgttg tatttttagt agagacaggg tttcaccatg 1800

ttggccagtg tggtctcaaa ctcctgacct catgatttgc ctgcctcggc ctcccaaagc 1860

actgggatta caggcgtgag ccaccacatc cagccagtga tccttaaaag attaagagat 1920

gactggacca ggtctacctt gatcttgaag attcccttgg aatgttgaga tttaggctta 1980

tttgagcact gcctgcccaa ctgtcagtgc cagtgcatag cccttctttt gtctccctta 2040

tgaagactgc cctgcagggc tgagatgtgg caggagctcc cagggaaaaa cgaagtgcat 2100

ttgattggtg tgtattggcc aagttttgct tgttgtgtgc ttgaaagaaa atatctctga 2160

ccaacttctg tattcgtgga ccaaactgaa gctatatttt tcacagaaga agaagcagtg 2220

acggggacac aaattctgtt gcctggtgga aagaaggcaa aggccttcag caatctatat 2280

taccagcgct ggatcctttg acagagagtg gtccctaaac ttaaatttca agacggtata 2340

ggcttgatct gtcttgctta ttgttgcccc ctgcgcctag cacaattctg acacacaatt 2400

ggaacttact aaaaattttt ttttactgtt aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2448

<210> 289
<211> 1012
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 289
actgctcatg tgattgtgga gtagacagtt ggaagaagta cccagtccat ttggagagtt 60

aaaactgtgc ctaacagagg tgtcctctga cttttcttct gcaagctcca tgttttcaca 120

tcttcccttt gactgtgtcc tgctgctgct gctgctacta cttacaaggt cctcagaagt 180

ggaatacaga gcggaggtcg gtcagaatgc ctatctgccc tgcttctaca ccccagccgc 240

cccagggaac ctcgtgcccg tctgctgggg caaaggagcc tgtcctgtgt ttgaatgtgg 300

caacgtggtg ctcaggactg atgaaaggga tgtgaattat tggacatcca gatactggct 360

aaatggggat ttccgcaaag gagatgtgtc cctgaccata gagaatgtga ctctagcaga 420

cagtgggatc tactgctgcc ggatccaaat cccaggcata atgaatgatg aaaaatttaa 480

cctgaagttg gtcatcaaac caggtgagtg gacatttgca tgccatcttt atgaataaga 540

tttatctgtg gatcatatta aaggtactga ttgttctcat ctctgacttc cctaattata 600

gccctggagg agggccacta agacctaaag tttaacaggc cccattggtg atgctcagtg 660

atatttaaca ccttctctct gttttaaaac tcatgggtgt gcctgggcgt ggtggctcgc 720

gcctctggtc ccagcacttt gggaggctga ggccggtgga tcatgaggtc aggaattcga 780

gaccagcctg gccaacatgg taaaaccttg tctccactaa aaatacaaaa aattagccag 840

gcatggttac gggagcctgt aattctagct acttgggggg ctgaagcagg agaatcactt 900

gaacctggaa gtcggaggtt gcggtaagcc aagatctcgc cattgtactc cagcctggct 960

gacaagagtg aaactctgtc ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1012

<210> 290
<211> 179
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160

Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175

Thr Ile Arg

<210> 291
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 291

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> 292
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 292

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> 293
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> 9F6 VK2 IgG1 cadena ligera

<400> 293

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> 294
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominio constante de IgG1.1 (usado en anticuerpos anti-TIM3)
<400> 294

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala 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 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
```

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 295
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Dominio constante de IgG1.3 (usado en anticuerpos anti-TIM3)

<400> 295

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

```
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296

Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
1 5

<210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297

Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg
1 5 10

<210> 298
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298

Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp
1 5 10

<210> 299
<211> 99
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp

<210> 300
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Enlazador

<400> 300

Pro Val Gly Val Val
1 5

<210> 301
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> 13A3 hIgG4 HC

<400> 301

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Gly Lys
450

<210> 302
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> 13A3 hIgG4 HC (sin K C-terminal)

<400> 302

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 303
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.5 13A3 IgG4P HC

<400> 303

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 304
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.5 13A3 IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 304

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 305
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.10 13A3 (N60Q) IgG4P HC

<400> 305

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 306
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.10 13A3 (N60Q) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 306
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 307
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.11 13A3 (N60S) IgG4P HC

<400> 307

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
```

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 308
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.11 13A3 (N60S) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 308

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

```
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 309
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.12 13A3 (N60A) IgG4P HC

<400> 309

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
```

```
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 310
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.12 13A3 (N60A) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 310

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 311
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.13 13A3 (D101E) IgG4P HC

<400> 311

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

```
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
```

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 312
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.13 13A3 (D101E) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 312

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

```
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
```

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 313
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.14 13A3 (P102V) IgG4P HC

<400> 313

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
```

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 314
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.14 13A3 (P102V) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 314

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

```
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Gly

<210> 315
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.15 13A3 (P102Y) IgG4P HC

<400> 315

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

```
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 316
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.15 13A3 (P102Y) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 316

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 317
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.16 13A3 (P102L) IgG4P HC

<400> 317

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
```

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 318
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.16 13A3 (P102L) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 318

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
```

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 319
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.17 13A3 (N60Q, P102Y) IgG4P HC

<400> 319
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 320
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.17 13A3 (N60Q, P102Y) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 320

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
```

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 321
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG1za HC

<400> 321

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

```
Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
```

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 322
<211> 446
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG1za HC (sin K C-terminal)

<400> 322

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

```
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
```

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 323
<211> 444
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG4P HC

<400> 323

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 324
<211> 443
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8B9 IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 324

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

```
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320
```

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 325
<211> 444
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.8 8B9 (S61P) IgG4P HC

<400> 325
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255
```

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 326
<211> 443
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.8 8B9 (S61P) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 326

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

```
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 327
<211> 447
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 IgG1za HC

<400> 327

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

```
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
```

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 328
<211> 446
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 8C4 IgG1za HC (sin K C-terminal)

<400> 328

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 329
<211> 367
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.6 8C4 IgG4P HC

<400> 329

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        115                 120                 125

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    130                 135                 140

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                165                 170                 175

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            180                 185                 190

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        195                 200                 205
```

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
210 215 220

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
225 230 235 240

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
245 250 255

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
260 265 270

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
275 280 285

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
290 295 300

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
305 310 315 320

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
325 330 335

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
340 345 350

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
355 360 365

<210> 330
<211> 366
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.6 8C4 IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 330

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        115                 120                 125

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    130                 135                 140

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                165                 170                 175

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            180                 185                 190

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        195                 200                 205

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    210                 215                 220
```

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
225 230 235 240

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
245 250 255

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
260 265 270

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
275 280 285

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
290 295 300

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
305 310 315 320

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
325 330 335

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
340 345 350

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
355 360 365

<210> 331
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 IgG1za HC

<400> 331

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

```
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240
```

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 332
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C3 IgG1za HC (sin K C-terminal)

<400> 332

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 333
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.2 17C3 IgG4P HC

<400> 333

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

```
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 334
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.2 17C3 IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 334

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 335
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG1za HC

<400> 335

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225                 230                 235                 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335
```

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 336
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG1za HC (sin K C-terminal)

<400> 336
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 337
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG4P HC

<400> 337

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
```

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 338
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 9F6 IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 338

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 339
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.7 9F6 (A108T) IgG4P HC

<400> 339

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
```

```
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 340
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.7 9F6 (A108T) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 340

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 341
<211> 454
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 IgG1za HC

<400> 341

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
    210                 215                 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225                 230                 235                 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270
```

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 342
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 3G4 IgG1za HC (sin K C-terminal)

<400> 342

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

```
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
    210                 215                 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225                 230                 235                 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
                245                 250                 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
            260                 265                 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
        275                 280                 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
    290                 295                 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305                 310                 315                 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
                325                 330                 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
            340                 345                 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
        355                 360                 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
    370                 375                 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385                 390                 395                 400
```

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 343
<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.4 3G4 IgG4P HC

<400> 343

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

```
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
    210                 215                 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
            260                 265                 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
```

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly Lys
450

<210> 344
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.4 3G4 IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 344

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

```
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Phe Ile Ser Thr Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
    130                 135                 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
        195                 200                 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
    210                 215                 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225                 230                 235                 240
```

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly
450

<210> 345
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 IgG4 HC

<400> 345

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 346
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 17C8 IgG4 HC (sin K C-terminal)

<400> 346

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 347
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.9 17C8 IgG4P HC

<400> 347

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

```
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 348
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.9 17C8 IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 348

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

```
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
```

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 349
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.1f HC

<400> 349
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255
```

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 350
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 350

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 351
<211> 453
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.3f HC

<400> 351

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

```
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
                245                 250                 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
            260                 265                 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
        275                 280                 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
    290                 295                 300
```

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 352
<211> 452
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 352

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
```

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly
450

<210> 353
<211> 450
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.18 13A3 (N60Q, D101E) IgG4P HC

<400> 353

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 354
<211> 449
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo TIM3.18 13A3 (N60Q, D101E) IgG4P HC (sin K C-terminal)

<400> 354

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

<210> 355
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.1f HC

<400> 355
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 356
<211> 1359

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.1f HC (sin K C-terminal)

<400> 356
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 357
<211> 1362
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.3f HC

<400> 357
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 358
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (sin K C-terminal)

<400> 358
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 359
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, D101E) VH

<400> 359
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 360
<211> 294
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 360

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Ile Ala Glu Val Gly Gln
20 25 30

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Ser Tyr Thr Pro Ala Pro Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Asp Cys Ser
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Glu Asn Arg Asp Val Asn Asp Arg Thr Ser
65 70 75 80

Gly Arg Tyr Trp Leu Lys Gly Asp Phe His Lys Gly Asp Val Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg
100 105 110

Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys His Asn Leu Lys Leu
115 120 125

Val Val Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Leu Gln Arg
130 135 140

Asp Leu Thr Ser Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Gly Glu His Gly
145 150 155 160

Pro Ala Glu Thr Gln Thr Pro Gly Ser Leu Pro Asp Val Asn Leu Thr
165 170 175

Gln Ile Phe Thr Leu Thr Asn Glu Leu Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile
180 185 190

Arg Thr Ala Ile Tyr Ile Ala Ala Gly Ile Ser Ala Gly Leu Ala Leu
195 200 205

Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys
210 215 220

Glu Lys Thr Gln Asn Leu Ser Leu Ile Ser Leu Ala Asn Ile Pro Pro
225 230 235 240

Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn
245 250 255

Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asp Val Tyr Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu
260 265 270

Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Gly Gln Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly
275 280 285

Cys Arg Phe Ala Met Pro
290

<210> 361
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal (TIM3.2-TIM3.18)

<400> 361

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 362
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal (TIM3.2-TIM3.18 HC)

<400> 362
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc a 51

<210> 363
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido de señal (TIM3.2-TIM3.18 LC)

<400> 363
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc c 51

<210> 364
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Anticuerpo 13A3 (N60Q, D101E) VH

<400> 364

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 365
<211> 234
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> 13A3 HC Fab 6x His

<400> 365

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

```
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Gly Gly His His His His His His
225                 230
```

<210> 366
<211> 234
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E) HC Fab 6x His

<400> 366

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Gly Gly His His His His His His
225 230

<210> 367
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 367

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu
1 5 10

<210> 368
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 368

Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys
1 5 10 15

Leu

<210> 369
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 369

Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp Gly Lys
1 5 10 15

Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu
20

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 370

Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr
1 5 10

<210> 371
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 371

Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val
1 5 10 15

Ser Leu

<210> 372
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 372

Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu
1 5 10 15

Lys Leu

<210> 373
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 373

Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu
1 5

<210> 374
<211> 1359
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (T168C)

<400> 374
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggattcgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 375
<211> 410
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> hTIM3-mFc

<400> 375

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160

Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175

Thr Ile Arg Ile Gly Ala Ser Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
180 185 190

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
195 200 205

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
210 215 220

Val Val Val Ala Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
225 230 235 240

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
245 250 255

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
260 265 270

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
275 280 285

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
290 295 300

Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
305 310 315 320

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
325 330 335

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
340 345 350

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
355 360 365

Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
370 375 380

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
385 390 395 400

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
405 410

<210> 376
<211> 154
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> cynoTIM3-MycHisAvi

<400> 376

Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
1 5 10 15

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser
115 120 125

Glu Glu Asp Leu Gly His His His His His His Gly Leu Asn Asp Ile
130 135 140

Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
145 150

<210> 377
<211> 129
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> hTIM3_IgV

<400> 377

His His His His His His Ser Ala Ala Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly
1 5 10 15

Pro Gly Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr
20 25 30

Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val
35 40 45

Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val
50 55 60

Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp
65 70 75 80

Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn
85 90 95

Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro
100 105 110

Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro
115 120 125

Ala

<210> 378
<211> 470
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC con péptido de señal

<220>
<221> SEÑAL
<222> (1)..(17)

<400> 378

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15

Ala Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
20 25 30

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
35 40 45

Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro
65 70 75 80
Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu
115 120 125

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

```
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
            180                 185                 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
        195                 200                 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
    210                 215                 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
225                 230                 235                 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
                245                 250                 255

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
            260                 265                 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
        275                 280                 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
    290                 295                 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305                 310                 315                 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
                325                 330                 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
            340                 345                 350
```

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 379
<211> 469
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (sin K C-terminal) con péptido de señal

<220>
<221> SEÑAL
<222> (1)..(17)

<400> 379

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15

```
Ala Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
            20                  25                  30

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
        35                  40                  45

Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
                85                  90                  95

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
            100                 105                 110

Tyr Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu
        115                 120                 125

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
    130                 135                 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
            180                 185                 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
        195                 200                 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
    210                 215                 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
225                 230                 235                 240
```

```
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
                245                 250                 255

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
            260                 265                 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
        275                 280                 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
    290                 295                 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305                 310                 315                 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
                325                 330                 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
        355                 360                 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
    370                 375                 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385                 390                 395                 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
                405                 410                 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
            420                 425                 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
        435                 440                 445
```

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly
465

<210> 380
<211> 1413
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC con péptido de señal

<220>
<221> péptido_señal
<222> (1)..(51)

<400> 380
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggatccg ccagccccca 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa tga 1413

<210> 381
<211> 1410
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (sin K C-terminal) con péptido de señal

<220>
<221> péptido_señal
<222> (1)..(51)

<400> 381
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggatccg ccagccccca 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggttga 1410

<210> 382
<211> 1413
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (T168C) con secuencia de señal

<220>
<221> péptido_señal
<222> (1)..(51)

<400> 382
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggattcg ccagccccca 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa tga 1413

<210> 383
<211> 1410
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (T168C) (sin K C-terminal) con secuencia de señal

<220>
<221> péptido_señal
<222> (1)..(51)

<400> 383
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggattcg ccagccccca 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggttga 1410

<210> 384
<211> 232
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) LC con secuencia de señal

<220>
<221> SEÑAL
<222> (1)..(17)

<400> 384

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15

Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
20 25 30

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
35 40 45

Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
50 55 60

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
85 90 95

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
100 105 110

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
115 120 125

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
130 135 140

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
165 170 175

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
195 200 205

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
210 215 220

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 385
<211> 699
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) LC con secuencia de señal

<220>
<221> péptido_señal
<222> (1)..(51)

<400> 385
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgaaattgtg 60

ttgacgcagt ctccaggcac cctgtctttg tctccagggg aaagagccac cctctcctgc 120

agggccagtc agagtgttag cagcagctac ttagcctggt accagcagaa acctggccag 180

gctcccaggc tcctcatcta tggtgcatcc agcagggcca ctggcatccc agacaggttc 240

agtggcagtg ggtctgggac agacttcact ctcaccatca gcagactgga gcctgaagat 300

tttgcagtgt attactgtca gcagtatggt agctcaccga tcaccttcgg ccaagggaca 360

cgactggaga ttaaacgtac ggtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 420

gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga 480

gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt 540

gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc 600

aaagcagact acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 660

tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgttag 699

Figura 1A

Segmento V: 4-39

Segmento D: 4-17

Segmento J: JH5b

```
         Q   L   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1        CAG CTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                        _CDR1_____________
         L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   S   R   S   Y
52       CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGC AGT AGA AGT TAC

         ____________
         Y   W   G   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G
103      TAC TGG GGC TGG ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG

         _CDR2_____________________________________________________________
         S   I   Y   Y   S   G   F   T   Y   Y   N   P   S   L   K   S   R
154      AGT ATC TAT TAT AGT GGG TTC ACC TAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA

         V   T   I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S
205      GTC ACC ATA TCC GTT GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC

                                                            _CDR3_________
         S   V   T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   T   G   G   P
256      TCT GTG ACC GCC GCA GAC ACG GCT GTG TAT TAT TGT GCG ACA GGG GGG CCC

         ____________________________________________
         Y   G   D   Y   A   H   W   F   D   P   W   G   Q   G   T   L   V
307      TAC GGT GAC TAC GCC CAC TGG TTC GAC CCC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC

         T   V   S   S
358      ACC GTC TCC TCA
```

Figura 1B

Segmento V: A27

Segmento J: JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1___________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

        ___                                                             ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

      __CDR2__________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3___________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307     ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

Figura 1C

13A3 _NT_VH1
ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGCTGCAGCTGCAGGAGTC
GGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAA
GTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTC
ACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGT
TCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

13A3 _AA_VH1
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGF
TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSS

13A3 _NT_VK1
ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCA
GTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA
GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACT
GGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA
TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

13A3_AA_VK1
METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

Figura 2A

Segmento V: 4-59

Segmento D: 4-17

Segmento J: JH6b

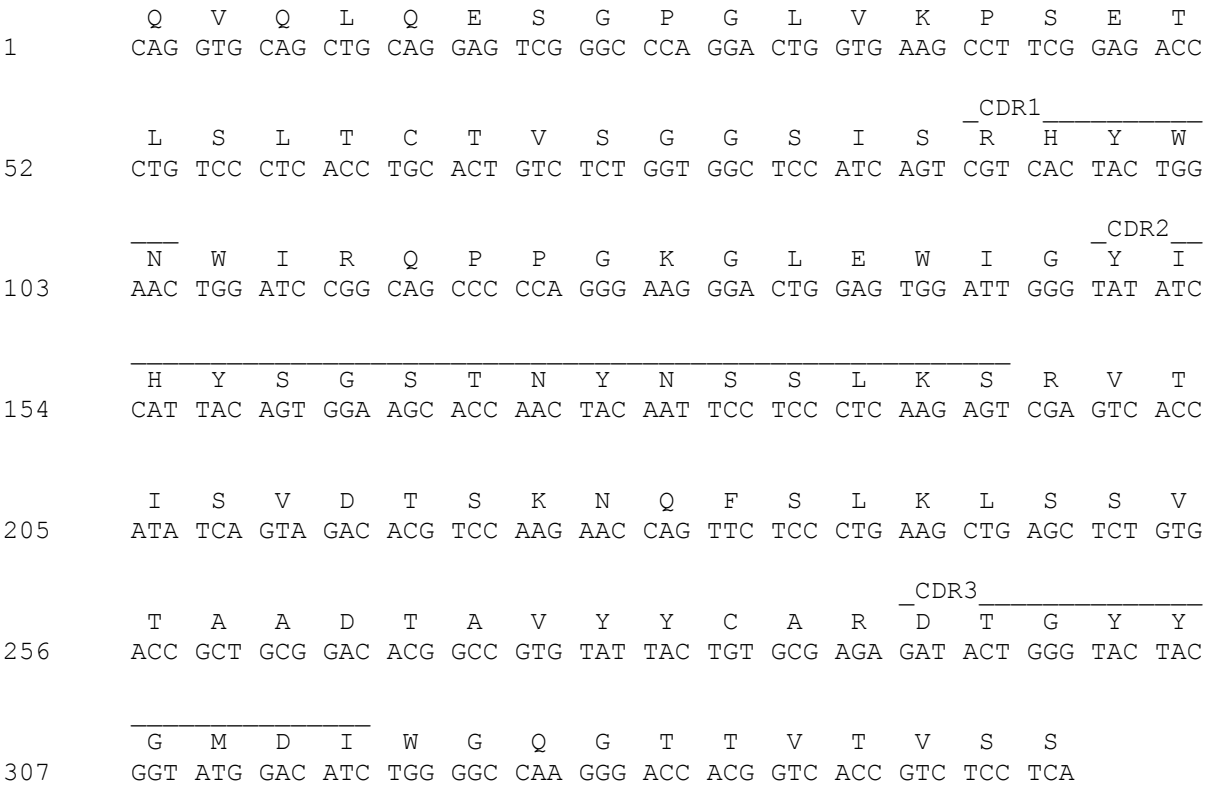


Figura 2B

Segmento V: A27

Segmento J: JK4

```
        E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                            _CDR1_____________________________________
         R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

        ___                                                             ___
         A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        _CDR2_____________
        A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT


         G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3_____________________________
         V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG


         T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

Figura 2C

8B9 NT_VH1
ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTC
GGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACT
ACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAAC
TACAATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTC
TGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAG
GGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8B9 _AA_VH1
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTN
YNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSS

8B9 _NT_VK1
ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCA
GTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA
GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACT
GGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA
TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

8B9 _AA_VK1
METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

Figura 3A

Segmento V: 4-59

Segmento D: 4-17

Segmento J: JH6b

```
          Q   V   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1       CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                          _CDR1__________
          L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   R   Y   Y   W
52      CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGT CGT TAC TAC TGG

          ___                                                       _CDR2__
          S   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G   Y   I
103     AGC TGG ATC CGG CAG CCC CCA GGG AAG GGA CTG GAG TGG ATT GGG TAT ATC

          ____________________________________________________________
          H   Y   T   G   S   T   N   Y   N   P   S   L   K   S   R   V   T
154     CAT TAC ACT GGG AGC ACC AAC TAC AAC CCC TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC

          I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S   S   V
205     ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG

                                                      _CDR3______________
          T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   T   D   T   G   Y
256     ACC GCA GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG ACA GAT ACG GGC TAC

          ____________________
          Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V   T   V   S   S
307     TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

Figura 3B

Segmento V: A27

Segmento J: JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1___________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                           ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ___CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3___________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

          T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

Figura 3C

8C4_NT_VH1

ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTC
GGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACT
ACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAAC
TACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTC
TGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAG
GGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8C4_AA_VH1

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGSTN
YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSS

8C4_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCA
GTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA
GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACT
GGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA
TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

8C4_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

Figura 4A

Segmento V: 1-46

Segmento D: 3-10

Segmento J: JH6b

```
         Q   V   Q   L   V   Q   S   G   A   E   V   K   K   P   G   A   S
1        CAG GTG CAG TTG GTG CAG TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC TCA

                                                            _CDR1__________
         V   K   V   S   C   K   A   S   G   Y   T   F   T   S   Y   Y   M
52       GTG AAG GTC TCC TGC AAG GCA TCT GGA TAC ACT TTC ACC AGC TAC TAT ATG

         ___                                                        _CDR2__
         H   W   V   R   Q   A   P   G   Q   G   L   E   W   M   G   I   I
103      CAC TGG GTG CGA CAG GCC CCT GGA CAA GGG CTT GAG TGG ATG GGA ATA ATC

         ____________________________________________________________
         N   P   R   G   D   S   I   I   Y   A   Q   K   F   Q   G   R   V
154      AAC CCT AGG GGT GAT AGC ATA ATC TAC GCA CAG AAG TTC CAG GGC AGA GTC

         T   M   T   R   D   T   S   T   S   T   V   Y   M   E   L   S   S
205      ACC ATG ACC AGG GAC ACG TCC ACG AGC ACA GTC TAC ATG GAG CTG AGC AGC

                                                            _CDR3__________
         L   R   S   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   F   Y   G
256      CTG AGA TCT GAG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT TTC TAT GGT

         ____________________________________
         S   G   N   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V
307      TCG GGA AAC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC

         T   V   S   S
358      ACC GTC TCC TCA
```

Figura 4B

Segmento V: A27

Segmento J: JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1___________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                           ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ___CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3___________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307     ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

Figura 4C

17C3_NT_VH1

ATGGACTGGACCTGGAGGGTCTTCTGCTTGCTGGCTGTAGCTCCAGGTGCTCACTCCCAGGTGCAGTTGGTGCAGTC
TGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGCTACT
ATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATA
ATCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAG
CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTA
TGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

17C3_AA_VH1

MDWTWRVFCLLAVAPGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDSI
IYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSS

17C3_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCA
GTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA
GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACT
GGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA
TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

17C3_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

Figura 5A

Segmento V: 3-11

Segmento D: 6-19

Segmento J: JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                          _CDR1___________
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

          ___                                                       _CDR2__
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

          _______________________________________________________________
          S   G   G   G   S   T   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT GGT GGT GGT AGT ACC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   F   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCG CTG TTT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                          _CDR3___________
          L   R   V   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   G   Y   S
256       CTG AGA GTC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT GGC TAT AGC

          _____________________________________
          S   G   W   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   A   V
307       AGT GGC TGG TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC GCG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

Figura 5B

Segmento V: L18

Segmento J: JK1

```
          A   I   Q   L   T   Q   S   P   S   S   L   S   A   S   V   G   D
1       GCC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

                                _CDR1___________________________________
          R   V   T   I   T   C   R   A   S   Q   G   I   S   S   A   L   A
52      AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGC AGT GCT TTA GCC

                                                                _CDR2__
          W   Y   Q   Q   K   P   G   K   A   P   K   L   L   I   Y   D   A
103     TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCT CCT AAG CTC CTG ATC TAT GAT GCC

          ____________________
          S   S   L   E   S   G   V   P   S   R   F   S   G   S   G   S   G
154     TCC AGT TTG GAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG


          T   D   F   T   L   T   I   S   S   L   Q   P   E   D   F   A   T
205     ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

                    _CDR3___________________________
          Y   Y   C   Q   Q   F   N   S   Y   P   R   T   F   G   Q   G   T
256     TAT TAC TGT CAA CAG TTT AAT AGT TAC CCT CGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC


          K   V   E   I   K
307     AAG GTG GAA ATC AAA
```

Figura 5C

Segmento V: A27

Segmento J: JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1___________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

        ___                                                             ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        ___CDR2_____________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT


          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3___________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   L   T   F   G   G   G   T
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC


          K   V   E   I   K
307     AAG GTG GAG ATC AAA
```

Figura 5D

Segmento V: A27

Segmento J: JK4

```
         E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1___________________________________
         R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

        ___                                                             ___
         A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

        _____CDR2_______________
         A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT


         G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3___________________________
         V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG


         T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

Figura 5E

9F6_NT_VH1

TGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG
AGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGG
ATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACAC
GGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCG
GTCACCGTCTCCTCA

9F6_AA_VH1

MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADS
VKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSS

9F6_NT_VK1

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCATCCAGTTGACCC
AGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTT
AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCA
AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACT
GTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

9F6_AA_VK1

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIK

9F6_NT_VK2

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCAGTCTC
CAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGC
CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTC
AGCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

9F6_AA_VK2

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVEIK

9F6_NT_VK3

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCAGTCTC
CAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGC
CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG
TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTC
AGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

9F6_AA_VK3

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

Figura 6A

Segmento V: 3-11

Segmento D: 6-13

Segmento J: JH6b

```
         Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1        CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                        _CDR1___________
         L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52       CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

         ___                                                    _CDR2__
         S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103      AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

         _____________________________________________________________
         S   T   S   G   S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154      AGT ACT AGT GGT AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

         T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   Y   L   Q   M   N   S
205      ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                        _CDR3___________
         L   R   A   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   E   G   Y   S
256      CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG TAT AGC

         _____________________________________
         S   S   W   S   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T
307      AGC AGC TGG TCC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG

         V   T   V   S   S
358      GTC ACC GTC TCC TCA
```

Figura 6B

Segmento V: A27

Segmento J: JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1___________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                           ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ____CDR2________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT


          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3___________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG


          T   R   L   E   I   K
307     ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

Figura 6C

3G4_NT_VH1

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTC
TGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACT
ACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATA
TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACG
GTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

3G4_AA_VH1

MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSII
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSS

3G4_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCA
GTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA
GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACT
GGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA
TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA

3G4_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

Figura 7A

Segmento V: 3-11

Segmento D: 6-19

Segmento J: JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1       CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                          _CDR1___________
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52      CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

        ___                                                       _______
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103     AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

        ________CDR2____________________________________________
          S   S   S   G   S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154     AGT AGT AGT GGT AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   Y   L   Q   M   N   S
205     ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                          _CDR3___________
          L   R   A   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   G   Y   S
256     CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT GGG TAT AGC

        ____________________________________
          S   G   W   E   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V
307     AGT GGC TGG GAG TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC

          T   V   S   S
358     ACC GTC TCC TCA
```

Figura 7B

Segmento V: A27

Segmento J: JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                _CDR1___________________________________
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          ___                                                           ___
          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          ____CDR2________________
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT


          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        _CDR3___________________________
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG


          T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

Figura 7C

17C8_NT_VH1

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTC
TGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACT
ACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATA
TACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTA
TGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

17C8_AA_VH1

MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSII
YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSS

17C8_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACGCA
GTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA
GCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACT
GGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGA
TTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

17C8_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

Figura 8A

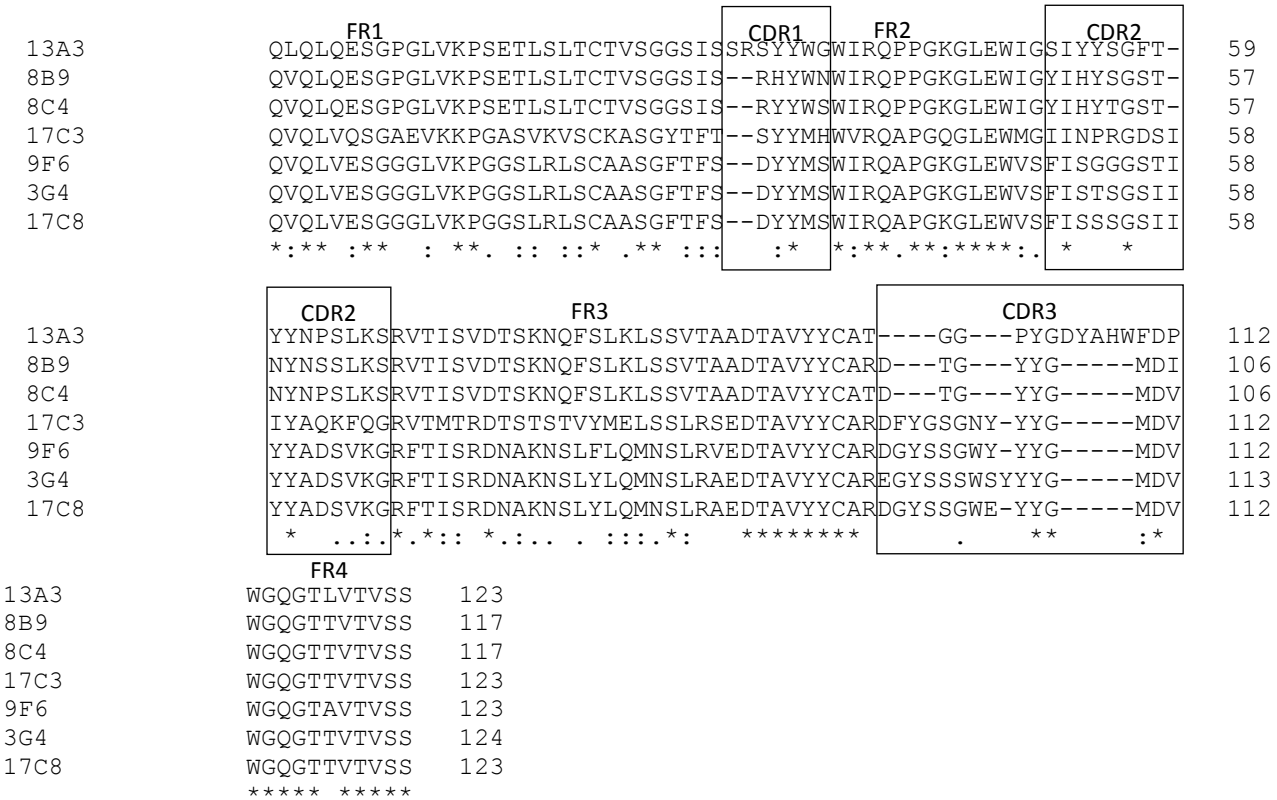


Figura 8B

SEQ ID NO:									
	VH	CDR1	CDR2	CDR3	Variantes de VH				
13A3.	34	41	46	53	112 (N60Q)	113 (N60S)	114 (N60A)	115 (D101E)	116 (P102V)
					117 (P102Y)	118 (P102L)	119 (N60Q, P102Y)	364 (N60Q, D101E)	
8B9.	35	42	47	54	120 (S61P)				
8C4.	36	43	48	55					
17C3.	37	44	49	56					
9F6.	38	45	50	57	121 (A108T)				
3G4.	39	45	51	58					
17C8.	40	45	52	59					

Figura 9A

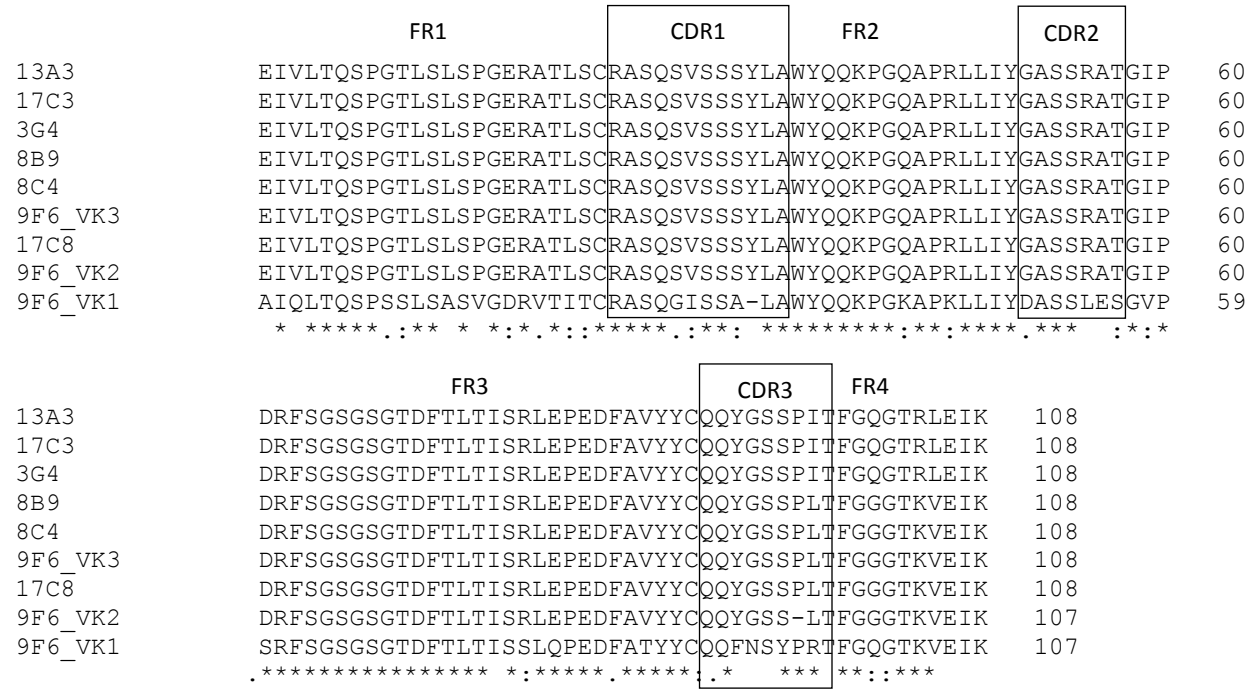


Figura 9B

	SEQ ID NO:			
	VL	CDR1	CDR2	CDR3
13A3	60	64	66	68
8B9	61	64	66	69
8C4	61	64	66	69
17C3	60	64	66	68
9F6 (VK1)	62	65	67	70
9F6 (VK2)	63	64	66	71
9F6 (VK3)	61	64	66	69
3G4	60	64	66	68
17C8.	61	64	66	69

Figura 10

```
TIM3.5          QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.11         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.12         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.13         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.10         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.18         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.14         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.16         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.15         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
TIM3.17         QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGFTY
                ************************************************************

TIM3.5          YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.11         YSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.12         YAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.13         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVT
TIM3.10         YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVT
TIM3.18         YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVT
TIM3.14         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVT
TIM3.16         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVT
TIM3.15         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVT
TIM3.17         YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVT
                * ************************************************: ********

TIM3.5          VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.11         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.12         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.13         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.10         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.18         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.14         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.16         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.15         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.17         VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
                ************************************************************

TIM3.5          QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.11         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.12         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.13         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.10         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.18         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.14         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.16         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.15         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.17         QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
                ************************************************************

TIM3.5          EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.11         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.12         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.13         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.10         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.18         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.14         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.16         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.15         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.17         EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
                ************************************************************
```

Figura 10 (Continuación)

```
TIM3.5          QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.11         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.12         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.13         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.10         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.18         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.14         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.16         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.15         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.17         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
                ************************************************************

TIM3.5          REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.11         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.12         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.13         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.10         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.18         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.14         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.16         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.15         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.17         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
                ************************************************************

TIM3.5           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.11          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.12          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.13          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.10          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.18          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.14          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.16          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.15          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.17          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                 ********************************
```

Figura 11

```
9F6             QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYY
TIM3.7          QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYY
                ************************************************************

9F6             ADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVT
TIM3.7          ADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVT
                ************************************************************:**

9F6             VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.7          VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
                ************************************************************

9F6             QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.7          QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
                ************************************************************

9F6             EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.7          EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
                ************************************************************

9F6             QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.7          QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
                ************************************************************

9F6             REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.7          REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
                ************************************************************

9F6             SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.7          SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                **********************************
```

Figura 12

```
8B9             QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYN
TIM3.8          QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYN
                ************************************************************

8B9             SSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSAST
TIM3.8          PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSAST
                .************************************************************

8B9             KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
TIM3.8          KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
                ************************************************************

8B9             SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV
TIM3.8          SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV
                ************************************************************

8B9             FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
TIM3.8          FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
                ************************************************************

8B9             RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
TIM3.8          RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
                ************************************************************

8B9             NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
TIM3.8          NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
                ************************************************************

8B9             NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.8          NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                ***************************
```

Figura 13 (continuación)

H.n.*	Nombre del Ab rec.	Cadena pesada						Cadena ligera						
			VH				Isotipo de HC		VL					Isotipo de LC
		HC	VH	CDR1	CDR2	CDR3		LC	VL	VL	CDR1	CDR2	CDR3	
13A3	-	301, 302	34	41	46	53	hIgG4	29	VK1	60	64	66	68	**hKappa**
-	TIM3.5-IgG1.1f 13A3-IgG1.1f	1, 8*					IgG1.1f							
	13A3-IgG1.3f	15,22					IgG1.3f							
	13A3-IgG4P	303, 304					IgG4							
	TIM3.10-IgG1.1f (13A3 VH-N60Q)	72, 82	112		122		IgG1.1f							
	TIM3.10-IgG1.3f	92, 102					IgG1.3f							
	TIM3.10-IgG4P	305, 306					IgG4P							
	TIM3.11-IgG1.1f (13A3 VH-N60S)	73, 83	113		123		IgG1.1f							
	TIM3.11-IgG1.3f	93, 103					IgG1.3f							
	TIM3.11-IgG4P	307, 308					IgG4P							
	TIM3.12-IgG1.1f (13A3 VH-N60A)	74, 84	114		124		IgG1.1f							
	TIM3.12-IgG1.3f	94, 104					IgG1.3f							
	TIM3.12-IgG4P	309, 310					IgG4P							
	TIM3.13-IgG1.1f (13A3 VH-D101E)	75, 85	115		46	126	IgG1.1f							
	TIM3.13-IgG1.3f	95, 105					IgG1.3f							
	TIM3.13-IgG4P	311, 312					IgG4P							
	TIM3.14-IgG1.1 (13A3 VH-P102V)	76, 86	116			127	IgG1.1f							
	TIM3.14-IgG1.3f	96, 106					IgG1.3f							
	TIM3.14-IgG4P	313, 314					IgG4P							
	TIM3.15-IgG1.1f (13A3 VH-P102Y)	77, 87	117			128	IgG1.1f							
	TIM3.15-IgG1.3f	97, 107					IgG1.3f							
	TIM3.15-IgG4P	315, 316					IgG4P							
	TIM3.16-IgG1.1f (13A3 VH-P102L)	78, 88	118			129	IgG1.1f							
	TIM3.16-IgG1.3f	98, 108					IgG1.3f							

Figura 13 (continuación)

H.n.*	Nombre del Ab rec.	Cadena pesada						Cadena ligera						
			VH				Isotipo de HC		VL					Isotipo de LC
		HC	VH	CDR1	CDR2	CDR3		LC	VL	VL	CDR1	CDR2	CDR3	
	TIM3.16-IgG4P	317, 318					IgG4P							
	TIM3.17-IgG1.1f (13A3 VH-N60Q.P102Y)	79, 89	119		122	128	IgG1.1f							
	TIM3.17-IgG1.3f	99, 109					IgG1.3f							
	TIM3.17-IgG4P	319, 320					IgG4P							
	TIM3.18-IgG1.1f (13A3-VH-N60Q, D101E)	349, 350	364			126	IgG1.1f							
	TIM3.18-IgG1.3f (13A3-VH-N60Q, D101E)	351, 352					IgG1.3f							
	TIM3.18-IgG4P (13A3-VH-N60Q, D101E)	353, 354					IgG4P							
8B9	-	321, 322	35	42	47	54	IgG1za	30	VK1	61			69	
	8B9-IgG1.1f	2,9					IgG1.1f							
	8B9-IgG1.3f	16,23					IgG1.3f							
	8B9-IgG4P	323, 324					IgG4P							
	TIM3.8-IgG1.1f (8B9 VH S61P)	80,90	120		125		IgG1.1f							
	TIM3.8-IgG1.3f	100,110					IgG1.3f							
	TIM3.8-IgG4P	325, 326					IgG4P							
8C4	-	327, 328	36	43	48	55	IgG1za							
	TIM3.6-IgG1.1f (8C4)	3,10					IgG1.1f							
	TIM3.6-IgG1.3f	17,24					IgG1.3f							
	TIM3.6-Ig4P	329, 330					IgG4P							
17C3	-	331, 332	37	44	49	56	IgG1za	29	VK1	60			68	

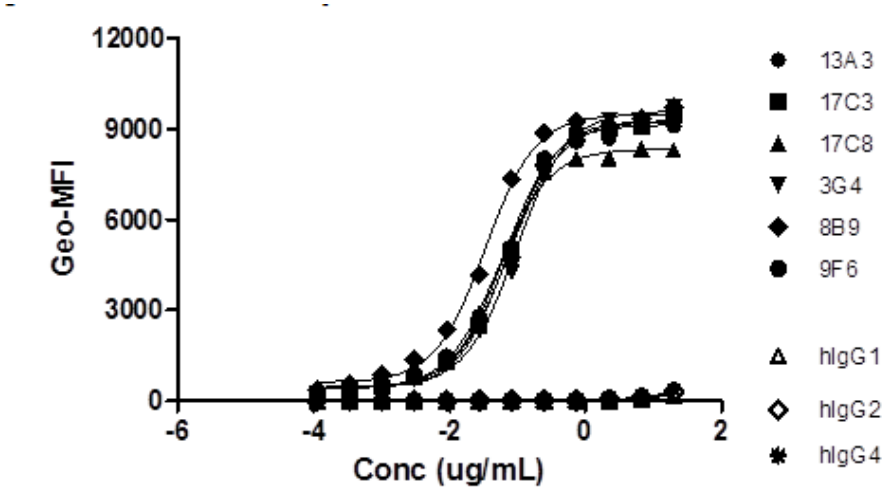
Figura 13 (continuación)

H.n.*	Nombre del Ab rec.	Cadena pesada						Cadena ligera						
			VH				Isotipo de HC		VL					Isotipo de LC
		HC	VH	CDR1	CDR2	CDR3		LC	VL	VL	CDR1	CDR2	CDR3	
	TIM3.2-IgG1.1f (17C3- IgG1.1f)	4,11					IgG1.1f							
	TIM3.2-IgG1.3f	18,25					IgG1.3f							
	TIM3.2-IgG4P	333, 334					IgG4P							
9F6	-	335, 336	38	45	50	57	IgG1za	32	VK1	62	65	67	70	
								33	VK2	63	64	66	71	
								31	VK3	61			69	
-	9F6-IgG1.1f	5,12					IgG1.1f	33	VK2	63			71	
	9F6-IgG1.3f	19,26					IgG1.3f							
	9F6-Ig4P	337, 338					IgG4P							
	TIM3.7-IgG1.1f (9F6 VK2 VH-A108T)	81,91	121				IgG1.1f							
	TIM3.7-IgG1.3f	101,111					IgG1.3f							
	TIM3.7-IgG4P	339, 340					IgG4P							
3G4	-	341, 342	39		51	58	IgG1za	29	VK1	60			68	
-	TIM3.4-IgG1.1f 3G4-IgG1.1f	6,13					IgG1.1f							
	TIM3.4-IgG1.3f	20,27					IgG1.3f							
	TIM3.4-IgG4P	343, 344					IgG4P							

Figura 13 (continuación)

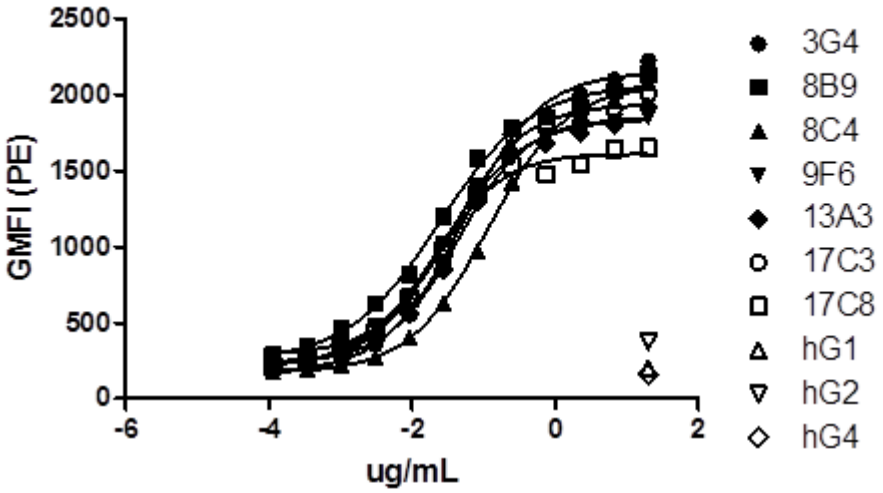
H.n.*	Nombre del Ab rec.	Cadena pesada						Cadena ligera						
			VH				Isotipo de HC		VL					Isotipo de LC
		HC	VH	CDR1	CDR2	CDR3		LC	VL	VL	CDR1	CDR2	CDR3	
17C8	-	345, 346	40		52	59	IgG4	30	VK1	61			69	
-	TIM3.9-IgG1.1f (17C8)	7,14					IgG1.1f							
	TIM3.9-IgG1.3f	21,28					IgG1.3f							
	TIM3.9-IgG4P	347, 348					IgG4P							

Figura 14A



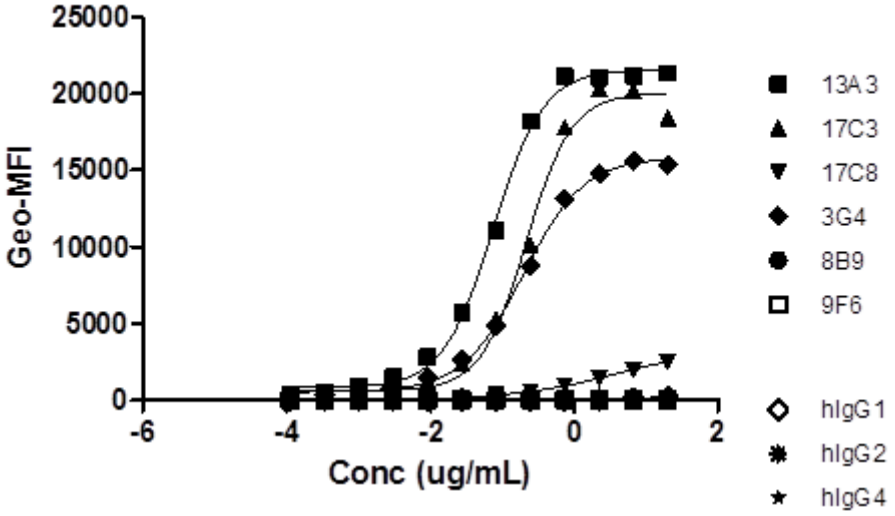
	EC50
13A3	0.06358
17C3	0.07208
17C8	0.05160
3G4	0.09602
8B9	0.03371
9F6	0.07401
hIgG1	39740
hIgG2	42256
hIgG4	29319

Figura 14B



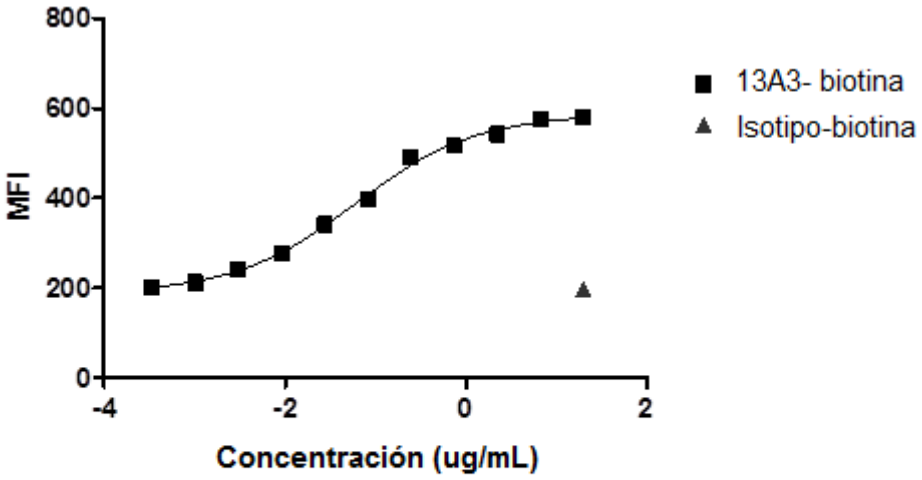
	EC50
3G4	0.05043
8B9	0.02392
8C4	0.1149
9F6	0.02660
13A3	0.04274
17C3	0.03621
17C8	0.02083

Figura 15A



	EC50
13A3	0.07486
17C3	0.2159
17C8	4.709
3G4	0.1952
8B9	~ 2.532
9F6	~ 7.465
hIgG1	75731
hIgG2	44504
hIgG4	54134

Figura 15B



	13A3-biotin
EC50	0.06018

Figura 16

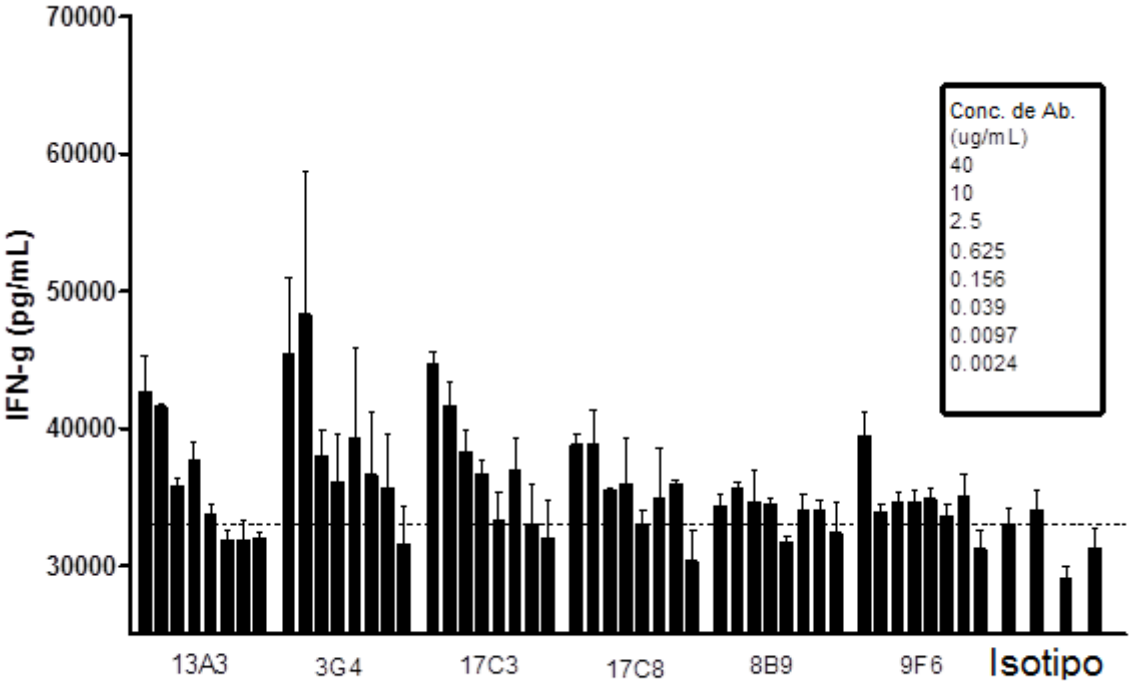

70000
60000
50000
40000
30000
IFN-g (pg/mL)
Conc. de Ab. (ug/mL)
40
10
2.5
0.625
0.156
0.039
0.0097
0.0024
13A3
3G4
17C3
17C8
8B9
9F6
Isotipo

Figura 17A

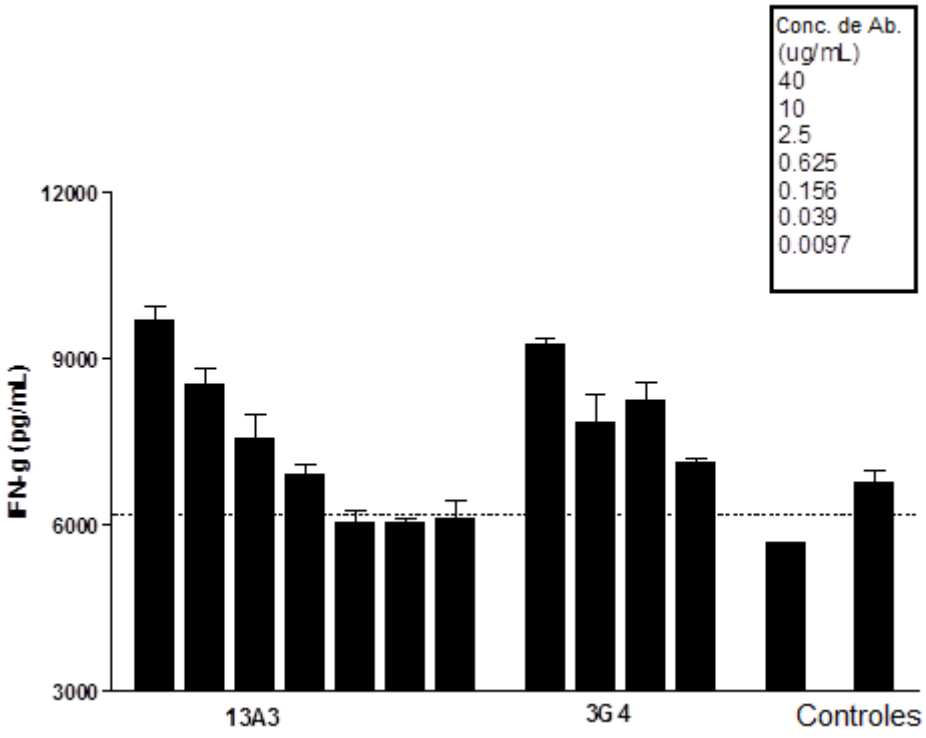

Conc. de Ab. (ug/mL)
40
10
2.5
0.625
0.156
0.039
0.0097
12000
9000
6000
3000
IFN-g (pg/mL)
13A3
3G 4
Controles

Figura 17B

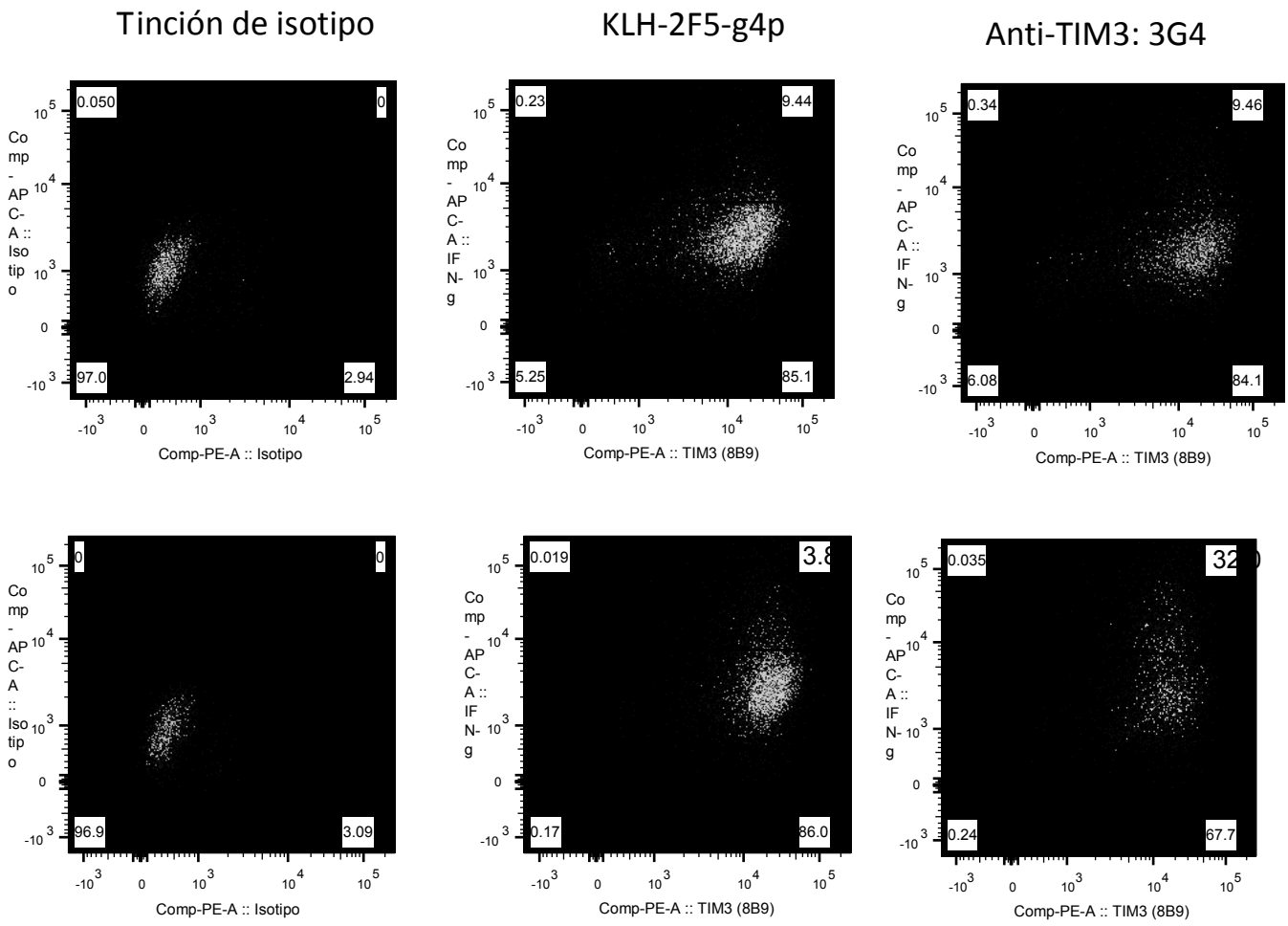

Tinción de isotipo
KLH-2F5-g4p
Anti-TIM3: 3G4
Comp-APC-A :: Isotipo
Comp-APC-A :: IFN-g
Comp-PE-A :: Isotipo
Comp-PE-A :: TIM3 (8B9)
0.050
0
97.0
2.94
0.23
9.44
5.25
85.1
0.34
9.46
6.08
84.1
0
0
96.9
3.09
0.019
0.17
86.0
0.035
0.24
67.7

Figura 18

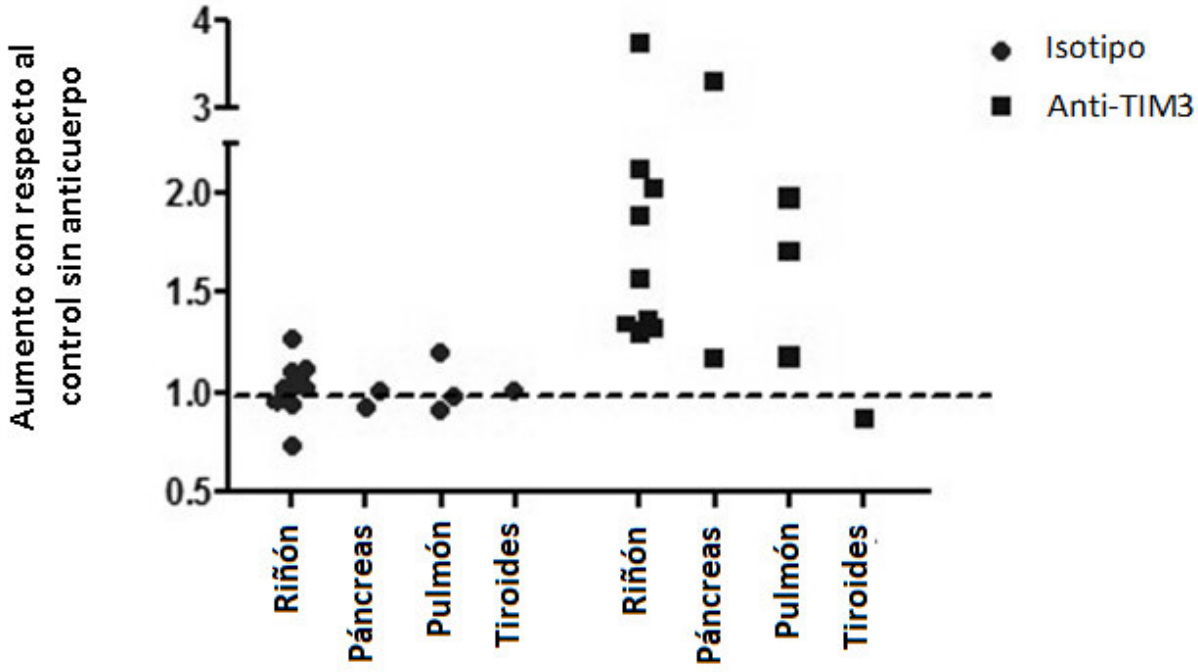


Figura 19

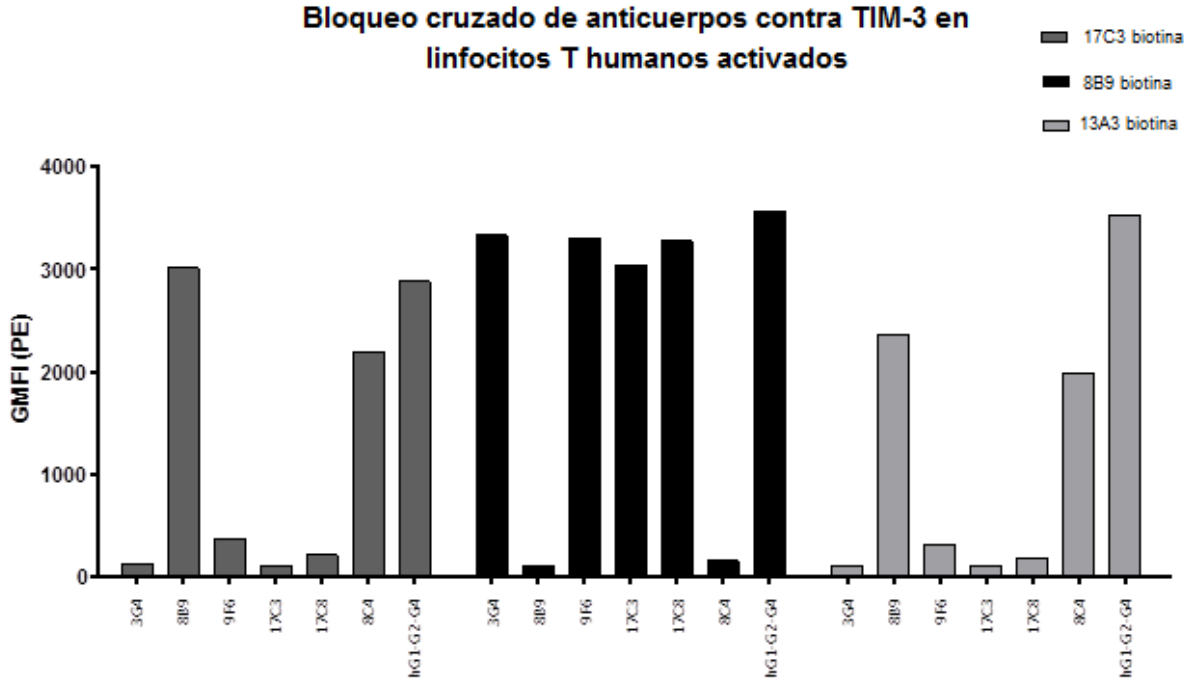


Figura 20

```
                10         20         30         40         50         60
TIM3    MFSHLPFDCV LLLLLLLLTR SSEVEYRAEV GQNAYLPCFY TPAAPGNLVP VCWGKGACPV
13A3                                                                CP
3G4                                                                 CPV
17C3                                                                CPV
8B9                                                        L

                70         80         90        100        110        120
TIM3    FECGNVVLRT DERDVNYWTS RYWLNGDFRK GDVSLTIENV TLADSGIYCC RIQIPGIMND
13A3    FEC                                          D       R Q      D
3G4     FEC                                          D            G M
17C3    FECG                                         D            G
8B9                     W S R WL GD R                D
              130        140        150        160        170        180
TIM3    EKFNLKLVIK PAKVTPAPTR QRDFTAAFPR MLTTRGHGPA ETQTLGSLPD INLTQISTLA
13A3
3G4
17C3
8B9
              190        200        210        220        230        240
TIM3    NELRDSRLAN DLRDSGATIR IGIYIGAGIC AGLALALIFG ALIFKWYSHS KEKIQNLSLI

              250        260        270        280        290        300
TIM3    SLANLPPSGL ANAVAEGIRS EENIYTIEEN VYEVEEPNEY YCYVSSRQQP SQPLGCRFAMP
```

Figura 21A

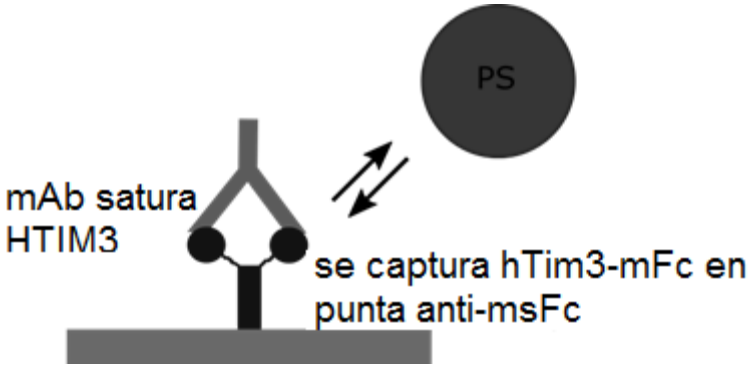
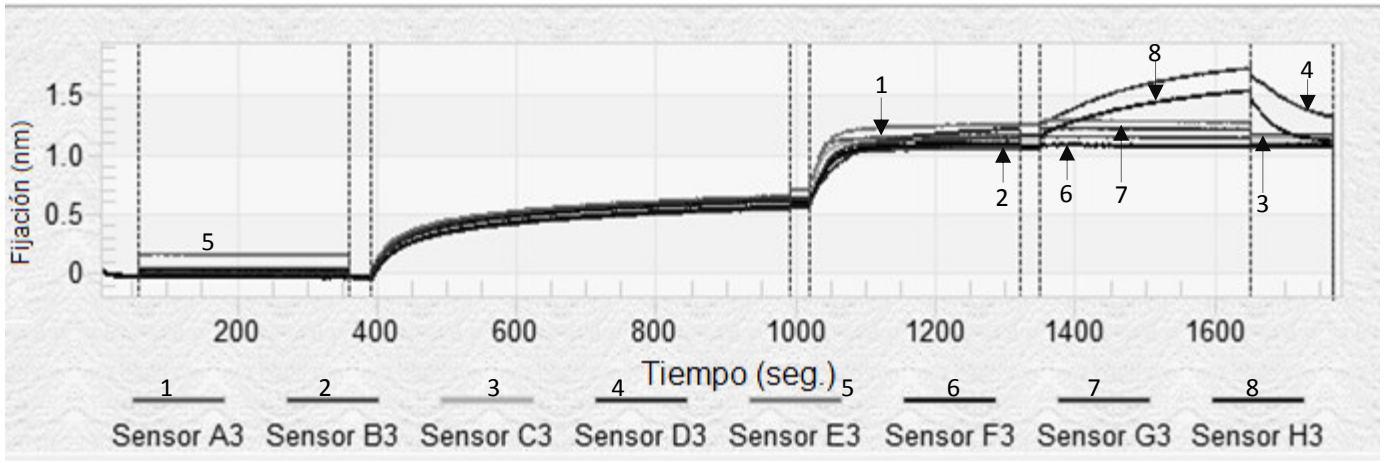


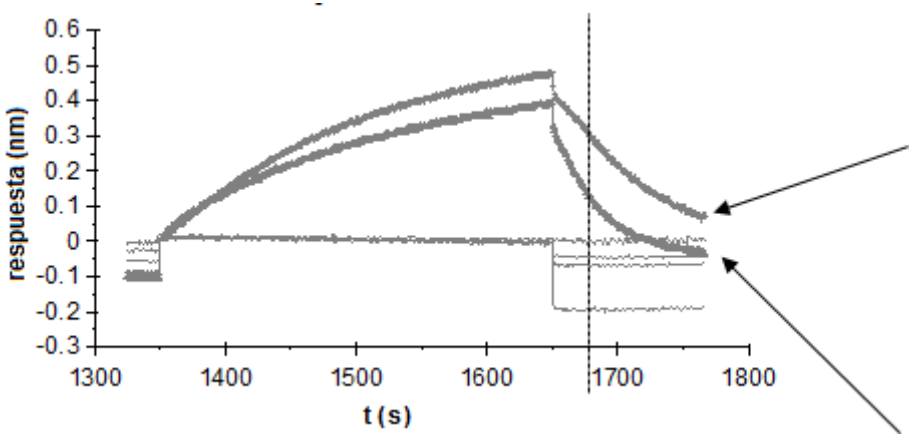
Figura 21B

Puntas	Prueba de reacción cruzada	Carga	Saturación	Fijación
a-msFc	PS extrudida	~50nM sitios de fijación hTIM3-mFc	Abs	PS extrudida

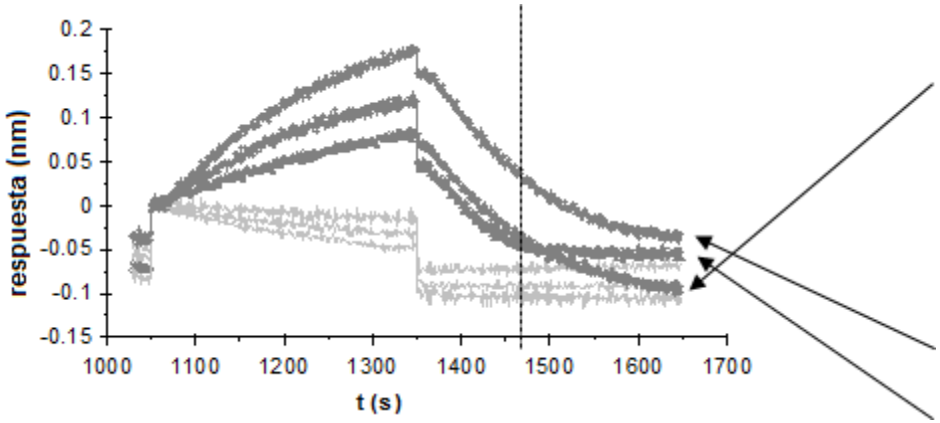


Octet HTX, 25C, PBS pH 7.4 con 1mg/mL BSA, captura de hTIM3-ECD-mFc, unión al panel de Ab anti-TIM3, unión de PS extrudida evaluada a ½ dilución.

Figura 21B (Continuación)



mAb	Respuesta de PS (nm) t=1630s	Unión a PS
3G4	0.0061	No
Ab A	0.4725	Sí
13A3	0.0003	No
17C3	0.0077	No
17C8	-0.0039	No
Ab B	0.3803	Sí



mAb	Respuesta de PS (nm) t=1310s	Unión de PS
Ab A	0.084	Sí
8B9	-0.0103	No
8C4	-0.0158	No
9F6	-0.0302	No
Control 1	0.1841	Sí
Control 2	0.1193	Sí

Figura 22

Clon	Ensayo de unión (EC50 nM)				Ensayo de linfocitos T	Ensayo de TIL	Bloqueo de PS-TIM3
	Linfocitos T humanos (nM)	Linfocitos T de mono cinomólogo (nM)	CHO-huTIM (nM)	CHO-TIM3 de *mono cinomólogo* (nM)			
13A3 (IgG4)	0.27	0.4	0.4	0.47	N/A	Dep. de dosis	Sí
3G4 (IgG2)	0.3	No C	0.67	1.3	Dep. de dosis	Dep. de dosis	Sí
17C3 (IgG1)	0.24	No C	0.47	1.4	Dep. de dosis	Dep. de dosis	Sí
17C8 (IgG1)	0.13	No C	0.33	No C	Dep. de dosis	Dep. de dosis	Sí
9F6 (IgG1)	0.13	No C	0.47	No C	Débil	Sin actividad	Sí
8B9 (IgG4)	0.13	No C	0.2	No C	Débil	Sin actividad	Sí
8C4 (IgG1)	0.73	No C	N/A	No C	Débil	Sin actividad	Sí

Figura 23

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
1	13A3	IgG1.1f HC	Aminoácido
2	8B9	IgG1.1f HC	Aminoácido
3	8C4	IgG1.1f HC	Aminoácido
4	17C3	IgG1.1f HC	Aminoácido
5	9F6	IgG1.1f HC	Aminoácido
6	3G4	IgG1.1f HC	Aminoácido
7	17C8	IgG1.1f HC	Aminoácido
8	13A3	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
9	8B9	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
10	8C4	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
11	17C3	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
12	9F6	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
13	3G4	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
14	17C8	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
15	13A3	IgG1.3f HC	Aminoácido
16	8B9	IgG1.3f HC	Aminoácido
17	8C4	IgG1.3f HC	Aminoácido
18	17C3	IgG1.3f HC	Aminoácido
19	9F6	IgG1.3f HC	Aminoácido
20	3G4	IgG1.3f HC	Aminoácido
21	17C8	IgG1.3f HC	Aminoácido
22	13A3	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
23	8B9	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
24	8C4	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
25	17C3	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
26	9F6	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
27	3G4	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
28	17C8	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
29	13A3, 17C3, 3G4	LC	Aminoácido
30	8B9, 8C4, 17C8	LC	Aminoácido
31	9F6 (VK3)	LC	Aminoácido
32	9F6 (VK1)	LC	Aminoácido
33	9F6 (VK2)	LC	Aminoácido
34	13A3	VH	Aminoácido
35	8B9	VH	Aminoácido
36	8C4	VH	Aminoácido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
37	17C3	VH	Aminoácido
38	9F6	VH	Aminoácido
39	3G4	VH	Aminoácido
40	17C8	VH	Aminoácido
41	13A3, que incluye las siguientes variantes de 13A3: N60Q; N60S; N60A; D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q y P102Y; N60Q y D101E	CDR1 (VH)	Aminoácido
42	8B9, que incluye la variante de 8B9 (S61P)	CDR1 (VH)	Aminoácido
43	8C4	CDR1 (VH)	Aminoácido
44	17C3	CDR1 (VH)	Aminoácido
45	9F6, que incluye la variante de 9F6 (A108T); 3G4; 17C8	CDR1 (VH)	Aminoácido
46	13A3, que incluye las siguientes variantes de 13A3: D101E, P102V, P102Y y P102L	CDR2 (VH)	Aminoácido
47	8B9	CDR2 (VH)	Aminoácido
48	8C4	CDR2 (VH)	Aminoácido
49	17C3	CDR2 (VH)	Aminoácido
50	9F6, que incluye la variante de 9F6 (A108T)	CDR2 (VH)	Aminoácido
51	3G4	CDR2 (VH)	Aminoácido
52	17C8	CDR2 (VH)	Aminoácido
53	13A3, que incluye las siguientes variantes de 13A3: N60Q, N60S, N60A	CDR3 (VH)	Aminoácido
54	8B9, que incluye la variante de 8B9 (S61P)	CDR3 (VH)	Aminoácido
55	8C4	CDR3 (VH)	Aminoácido
56	17C3	CDR3 (VH)	Aminoácido
57	9F6, que incluye la variante de 9F6 (A108T)	CDR3 (VH)	Aminoácido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
58	3G4	CDR3 (VH)	Aminoácido
59	17C8	CDR3 (VH)	Aminoácido
60	13A3, 17C3, 3G4	VL	Aminoácido
61	8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3)	VL	Aminoácido
62	9F6 (VK1)	VL	Aminoácido
63	9F6 (VK2)	VL	Aminoácido
64	13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8	CDR1 (VL)	Aminoácido
65	9F6 (VK1)	CDR1 (VL)	Aminoácido
66	13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8	CDR2 (VL)	Aminoácido
67	9F6 (VK1)	CDR2 (VL)	Aminoácido
68	13A3, 17C3, 3G4	CDR3 (VL)	Aminoácido
69	8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8	CDR3 (VL)	Aminoácido
70	9F6 (VK1)	CDR3 (VL)	Aminoácido
71	9F6 (VK2)	CDR3 (VL)	Aminoácido
72	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC	Aminoácido
73	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC	Aminoácido
74	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC	Aminoácido
75	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC	Aminoácido
76	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC	Aminoácido
77	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC	Aminoácido
78	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC	Aminoácido
79	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC	Aminoácido
349	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC	Aminoácido
80	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC	Aminoácido
81	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC	Aminoácido
82	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
83	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
84	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
85	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
86	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
87	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
88	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
89	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
350	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
90	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
91	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
92	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC	Aminoácido
93	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC	Aminoácido
94	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC	Aminoácido
95	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC	Aminoácido
96	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC	Aminoácido
97	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC	Aminoácido
98	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC	Aminoácido
99	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC	Aminoácido
351	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC	Aminoácido
100	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC	Aminoácido
101	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC	Aminoácido
102	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
103	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
104	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
105	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
106	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
107	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
108	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
109	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
352	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
110	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
111	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
112	13A3 (N60Q)	VH	Aminoácido
113	13A3 (N60S)	VH	Aminoácido
114	13A3 (N60A)	VH	Aminoácido
115	13A3 (D101E)	VH	Aminoácido
116	13A3 (P102V)	VH	Aminoácido
117	13A3 (P102Y)	VH	Aminoácido
118	13A3 (P102L)	VH	Aminoácido
119	13A3 (N60Q, P102Y)	VH	Aminoácido
364	13A3 (N60Q, D101E)	VH	Aminoácido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
120	8B9 (S61P)	VH	Aminoácido
121	9F6 (A108T)	VH	Aminoácido
122	13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR2 (VH)	Aminoácido
123	13A3 (N60S)	CDR2 (VH)	Aminoácido
124	13A3 (N60A)	CDR2 (VH)	Aminoácido
125	8B9 (S61P)	CDR2 (VH)	Aminoácido
126	13A3 (D101E); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR3 (VH)	Aminoácido
127	13A3 (P102V)	CDR3 (VH)	Aminoácido
128	13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y)	CDR3 (VH)	Aminoácido
129	13A3 (P102L)	CDR3 (VH)	Aminoácido
130	Todos los anticuerpos	Dominio constante de HC (IgG1.1f)	Aminoácido
131	Todos los anticuerpos	Dominio constante de HC (IgG1.1f) (sin K C-terminal)	Aminoácido
132	Todos los anticuerpos	Dominio constante de HC (IgG1.3f)	Aminoácido
133	Todos los anticuerpos	Dominio constante de HC (IgG1.3f) (sin K C-terminal)	Aminoácido
134	13A3	IgG1.1f HC	Nucleótido
135	8B9	IgG1.1f HC	Nucleótido
136	8C4	IgG1.1f HC	Nucleótido
137	17C3	IgG1.1f HC	Nucleótido
138	9F6	IgG1.1f HC	Nucleótido
139	3G4	IgG1.1f HC	Nucleótido
140	17C8	IgG1.1f HC	Nucleótido
141	13A3	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
142	8B9	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
143	8C4	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
144	17C3	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
145	9F6	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
146	3G4	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
147	17C8	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
148	13A3	IgG1.3f HC	Nucleótido
149	8B9	IgG1.3f HC	Nucleótido
150	8C4	IgG1.3f HC	Nucleótido
151	17C3	IgG1.3f HC	Nucleótido
152	9F6	IgG1.3f HC	Nucleótido
153	3G4	IgG1.3f HC	Nucleótido
154	17C8	IgG1.3f HC	Nucleótido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
155	13A3	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
156	8B9	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
157	8C4	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
158	17C3	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
159	9F6	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
160	3G4	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
161	17C8	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
162	13A3, 17C3, 3G4	LC	Nucleótido
163	8B9, 8C4, 17C8	LC	Nucleótido
164	9F6 (VK3)	LC	Nucleótido
165	9F6 (VK1)	LC	Nucleótido
166	9F6 (VK2)	LC	Nucleótido
167	13A3	VH	Nucleótido
168	8B9	VH	Nucleótido
169	8C4	VH	Nucleótido
170	17C3	VH	Nucleótido
171	9F6	VH	Nucleótido
172	3G4	VH	Nucleótido
173	17C8	VH	Nucleótido
174	13A3, que incluye las siguientes variantes de 13A3: N60Q; N60S; N60A; D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q y P102Y; 13A3 (N60Q, D101E)	CDR1 (VH)	Nucleótido
175	8B9, que incluye la variante de 8B9 (S61P)	CDR1 (VH)	Nucleótido
176	8C4	CDR1 (VH)	Nucleótido
177	17C3	CDR1 (VH)	Nucleótido
178	9F6, que incluye la variante de 9F6 (A108T); 3G4; 17C8	CDR1 (VH)	Nucleótido
179	13A3, que incluye las siguientes variantes de 13A3: D101E, P102V, P102Y y P102L	CDR2 (VH)	Nucleótido
180	8B9	CDR2 (VH)	Nucleótido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
181	8C4	CDR2 (VH)	Nucleótido
182	17C3	CDR2 (VH)	Nucleótido
183	9F6, que incluye la variante de 9F6 (A108T)	CDR2 (VH)	Nucleótido
184	3G4	CDR2 (VH)	Nucleótido
185	17C8	CDR2 (VH)	Nucleótido
186	13A3, que incluye las siguientes variantes de 13A3: N60Q, N60S, N60A	CDR3 (VH)	Nucleótido
187	8B9, que incluye la variante de 8B9 (S61P)	CDR3 (VH)	Nucleótido
188	8C4	CDR3 (VH)	Nucleótido
189	17C3	CDR3 (VH)	Nucleótido
190	9F6, que incluye la variante de 9F6 (A108T)	CDR3 (VH)	Nucleótido
191	3G4	CDR3 (VH)	Nucleótido
192	17C8	CDR3 (VH)	Nucleótido
193	13A3, 17C3, 3G4	VL	Nucleótido
194	8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3)	VL	Nucleótido
195	9F6 (VK1)	VL	Nucleótido
196	9F6 (VK2)	VL	Nucleótido
197	13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8	CDR1 (VL)	Nucleótido
198	9F6 (VK1)	CDR1 (VL)	Nucleótido
199	13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8	CDR2 (VL)	Nucleótido
200	9F6 (VK1)	CDR2 (VL)	Nucleótido
201	13A3, 17C3, 3G4	CDR3 (VL)	Nucleótido
202	8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8	CDR3 (VL)	Nucleótido
203	9F6 (VK1)	CDR3 (VL)	Nucleótido
204	9F6 (VK2)	CDR3 (VL)	Nucleótido
205	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC	Nucleótido
206	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC	Nucleótido
207	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC	Nucleótido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
208	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC	Nucleótido
209	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC	Nucleótido
210	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC	Nucleótido
211	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC	Nucleótido
212	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC	Nucleótido
355	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC	Nucleótido
213	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC	Nucleótido
214	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC	Nucleótido
215	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
216	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
217	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
218	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
219	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
220	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
221	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
222	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
356	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
223	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
224	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
225	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC	Nucleótido
226	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC	Nucleótido
227	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC	Nucleótido
228	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC	Nucleótido
229	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC	Nucleótido
230	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC	Nucleótido
231	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC	Nucleótido
232	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC	Nucleótido
357	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC	Nucleótido
233	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC	Nucleótido
234	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC	Nucleótido
235	13A3 (N60Q)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
236	13A3 (N60S)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
237	13A3 (N60A)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
238	13A3 (D101E)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
239	13A3 (P102V)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
240	13A3 (P102Y)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
241	13A3 (P102L)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
242	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
358	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
374	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18) (T168C)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
243	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
244	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal)	Nucleótido
245	13A3 (N60Q)	VH	Nucleótido
246	13A3 (N60S)	VH	Nucleótido
247	13A3 (N60A)	VH	Nucleótido
248	13A3 (D101E)	VH	Nucleótido
249	13A3 (P102V)	VH	Nucleótido
250	13A3 (P102Y)	VH	Nucleótido
251	13A3 (P102L)	VH	Nucleótido
252	13A3 (N60Q, P102Y)	VH	Nucleótido
359	13A3 (N60Q, D101E)	VH	Nucleótido
253	8B9 (S61P)	VH	Nucleótido
254	9F6 (A108T)	VH	Nucleótido
255	13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR2 (VH)	Nucleótido
256	13A3 (N60S)	CDR2 (VH)	Nucleótido
257	13A3 (N60A)	CDR2 (VH)	Nucleótido
258	8B9 (S61P)	CDR2 (VH)	Nucleótido
259	13A3 (D101E)	CDR3 (VH)	Nucleótido
260	13A3 (P102V)	CDR3 (VH)	Nucleótido
261	13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR3 (VH)	Nucleótido
262	13A3 (P102L)	CDR3 (VH)	Nucleótido
263	Todos los anticuerpos	Dominio constante de HC (IgG1.1f)	Nucleótido
264	Todos los anticuerpos	Dominio constante de HC (IgG1.1f) (sin K C-terminal)	Nucleótido
265	Todos los anticuerpos	Dominio constante de HC (IgG1.3f)	Nucleótido
266	Todos los anticuerpos	Dominio constante de HC (IgG1.3f) (sin K C-terminal)	Nucleótido
267		Péptido de señal	Aminoácido
268		Péptido de señal	Aminoácido
269		Péptido de señal	Aminoácido
270		Péptido de señal	Aminoácido
271		Péptido de señal	Aminoácido
361		Péptido de señal (TIM3.2-TIM3.18)	Aminoácido
272		Péptido de señal	Nucleótido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
273		Péptido de señal	Nucleótido
274		Péptido de señal	Nucleótido
275		Péptido de señal	Nucleótido
276		Péptido de señal	Nucleótido
362		Péptido de señal (TIM3.2-TIM3.18 HC)	Nucleótido
363		Péptido de señal (TIM3.2-TIM3.18 LC)	Nucleótido
277		IgG1 humana (variante alotípica)	Aminoácido
278		Cadena ligera kappa de IgG1 humana	Aminoácido
279		LSPGK (extremo C-terminal de la cadena pesada)	Aminoácido
280		LSPG (extremo C-terminal de la cadena pesada)	Aminoácido
281		LSP (extremo C-terminal de la cadena pesada)	Aminoácido
282		X1X2X3X4YX5X6 (VH CDR1 degenerada)	Aminoácido
283		X1IX2X3X4GX5X6X7X8YX9X10X11X12X13X14 (VH CDR2 degenerada)	Aminoácido
284		X1X2X3X4X5X6YGX7X8X9X10YGX11X12DX13X14X15X16X17X18 (VH CDR3 degenerada)	Aminoácido
285		QQX1X2SX3X4X5T (VL CDR1 degenerada)	Aminoácido
286		TIM3 Isoforma 1 (aa)	Aminoácido
287		TIM3 Isoforma 2 (aa)	Aminoácido
288		TIM3 Isoforma 1 (nt)	Nucleótido
289		TIM3 Isoforma 2 (nt)	Nucleótido
290		Dominio extracelular de TIM3	Aminoácido
291		Dominio constante de IgG1 humana WT (igual que IgG1za)	Aminoácido
292		Dominio constante de IgG4 humana	Aminoácido
293		Cadena ligera de 9F6 VK2 IgG1	Aminoácido
294		Dominio constante de IgG1.1 (usado en anticuerpos anti-TIM3)	Aminoácido
295		Dominio constante de IgG1.3 (usado en anticuerpos anti-TIM3)	Aminoácido
296		Residuos 37-43 de ECD maduro de TIM3	Aminoácido
297		Residuos 57-83 de ECD maduro de TIM3	Aminoácido
298		Residuos 90-99 de ECD maduro de TIM3	Aminoácido
299		Residuos 1-99 de ECD maduro de TIM3	Aminoácido
300		Ligador	Aminoácido
360		Proteína TIM3 de mono cinomólogo	Aminoácido
301	13A3	hIgG4 HC	Aminoácido
302	13A3	hIgG4 HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
303	TIM3.5 – 13A3	IgG4P HC	Aminoácido
304	TIM3.5 – 13A3	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
305	TIM3.10 – 13A3 (N60Q)	IgG4P HC	Aminoácido
306	TIM3.10 – 13A3 (N60Q)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
307	TIM3.11 – 13A3 (N60S)	IgG4P HC	Aminoácido
308	TIM3.11 – 13A3 (N60S)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
309	TIM3.12 – 13A3 (N60A)	IgG4P HC	Aminoácido
310	TIM3.12 – 13A3 (N60A)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
311	TIM3.13 – 13A3 (D101E)	IgG4P HC	Aminoácido
312	TIM3.13 – 13A3 (D101E)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
313	TIM 3.14 – 13A3 (P102V)	IgG4P HC	Aminoácido
314	TIM 3.14 – 13A3 (P102V)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
315	TIM3.15 – 13A3 (P102Y)	IgG4P HC	Aminoácido
316	TIM3.15 – 13A3 (P102Y)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
317	TIM3.16 – 13A3 (P102L)	IgG4P HC	Aminoácido
318	TIM3.16 – 13A3 (P102L)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
319	TIM3.17 – 13A3 (N60Q, P102Y)	IgG4P HC	Aminoácido
320	TIM3.17 – 13A3 (N60Q, P102Y)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
353	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG4P HC	Aminoácido
354	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
321	8B9	IgG1za HC	Aminoácido
322	8B9	IgG1za HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
323	8B9	IgG4P HC	Aminoácido
324	8B9	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
325	TIM3.8 – 8B9 (S61P)	IgG4P HC	Aminoácido
326	TIM3.8 – 8B9 (S61P)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
327	8C4	IgG1za HC	Aminoácido
328	8C4	IgG1za HC (sin K C-terminal)	Aminoácido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
329	TIM3.6 – 8C4	IgG4P HC	Aminoácido
330	TIM3.6 – 8C4	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
331	17C3	IgG1za HC	Aminoácido
332	17C3	IgG1za HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
333	TIM3.2 – 17C3	IgG4P HC	Aminoácido
334	TIM3.2 – 17C3	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
335	9F6	IgG1za HC	Aminoácido
336	9F6	IgG1za HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
337	9F6	IgG4P HC	Aminoácido
338	9F6	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
339	TIM3.7 – 9F6 (A108T)	IgG4P HC	Aminoácido
340	TIM3.7 – 9F6 (A108T)	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
341	3G4	IgG1za HC	Aminoácido
342	3G4	IgG1za HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
343	TIM3.4 – 3G4	IgG4P HC	Aminoácido
344	TIM3.4 – 3G4	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
345	17C8	IgG4 HC	Aminoácido
346	17C8	IgG4 HC	Aminoácido
347	TIM3.9 – 17C8	IgG4P HC	Aminoácido
348	TIM3.9 – 17C8	IgG4P HC (sin K C-terminal)	Aminoácido
365	13A3	Cadena pesada Fab 6X His	Aminoácido
366	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	Cadena pesada ab 6X His	Aminoácido
367		Residuos 49-62 del dominio extracelular maduro de TIM3 humana	Aminoácido
368		Residuos 111-127 del dominio extracelular maduro de TIM3 humana	Aminoácido
369		Residuos 40-62 del dominio extracelular maduro de TIM3 humana	Aminoácido
370		Residuos 66-77 del dominio extracelular maduro de TIM3 humana	Aminoácido
371		Residuos 78-95 del dominio extracelular maduro de TIM3 humana	Aminoácido
372		Residuos 110-127 del dominio extracelular maduro de TIM3 humana	Aminoácido
373		Residuos 119-127 del dominio extracelular maduro de TIM3 humana	Aminoácido
375		hTIM3-mFc	Aminoácido
376		TIM3 de mono cinomólogo-MycHisAvi	Aminoácido
377		hTIM3_IgV	Aminoácido
378	TIM3.18 – 13A3	IgG1.3f HC con péptido de señal	Aminoácido

Figura 23 (continuación)

SEQ ID NO.	Anticuerpo	Descripción	AA/NT
	(N60Q, D101E)		
379	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal) con péptido de señal	Aminoácido
380	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC con secuencia de señal	Nucleótido
381	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (sin K C-terminal) con secuencia de señal	Nucleótido
382	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (T168C) con secuencia de señal	Nucleótido
383	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (T168C) (sin K C-terminal) con secuencia de señal	Nucleótido
384	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	LC con péptido de señal	Aminoácido
385	TIM3.18 – 13A3 (N60Q, D101E)	LC con secuencia de señal	Nucleótido

Figura 23 (continuación)

Figura 24A

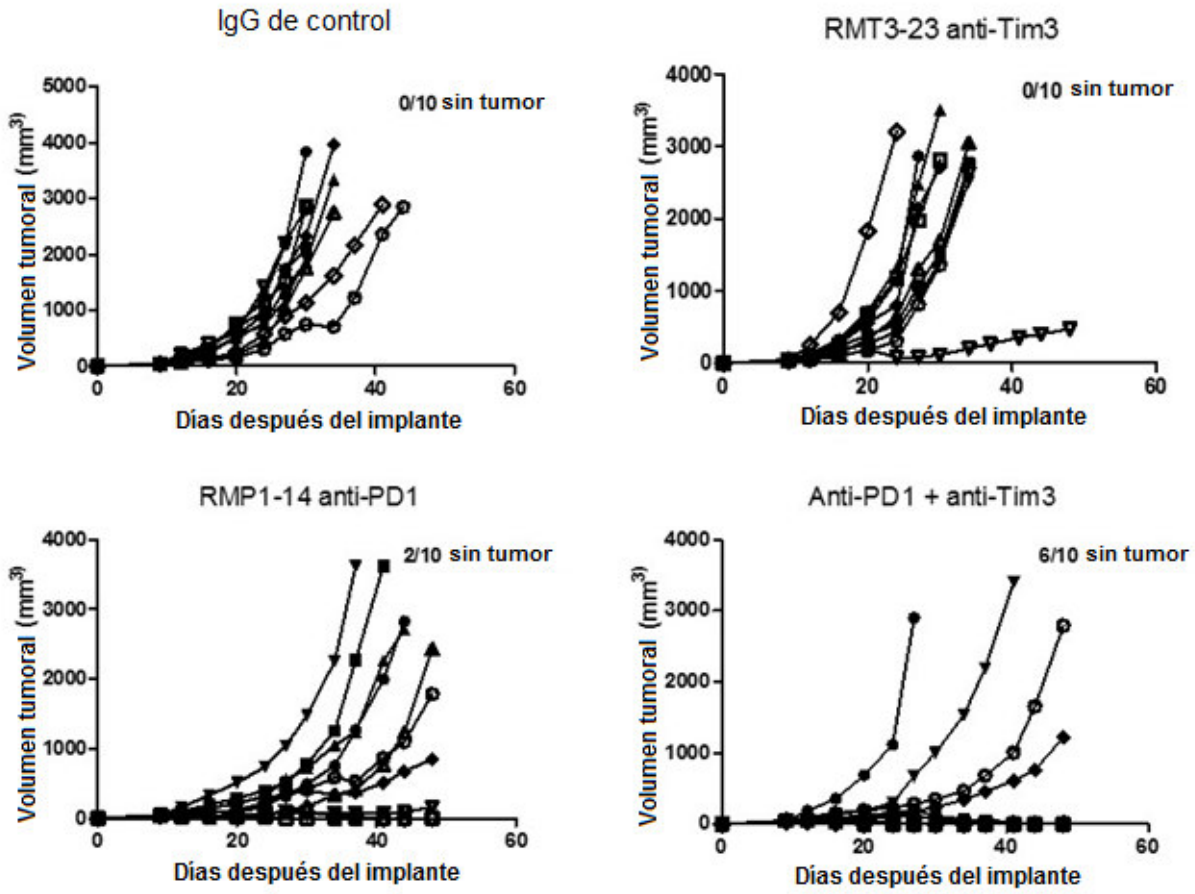

IgG de control
0/10 sin tumor
Volumen tumoral (mm3)
Días después del implante
RMT3-23 anti-Tim3
0/10 sin tumor
Volumen tumoral (mm3)
Días después del implante
RMP1-14 anti-PD1
2/10 sin tumor
Volumen tumoral (mm3)
Días después del implante
Anti-PD1 + anti-Tim3
6/10 sin tumor
Volumen tumoral (mm3)
Días después del implante

Figura 24B

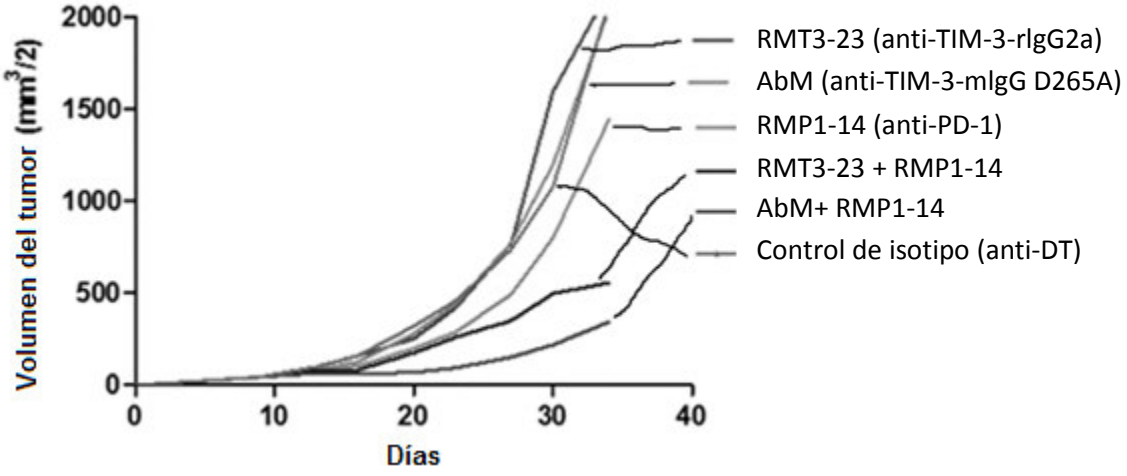
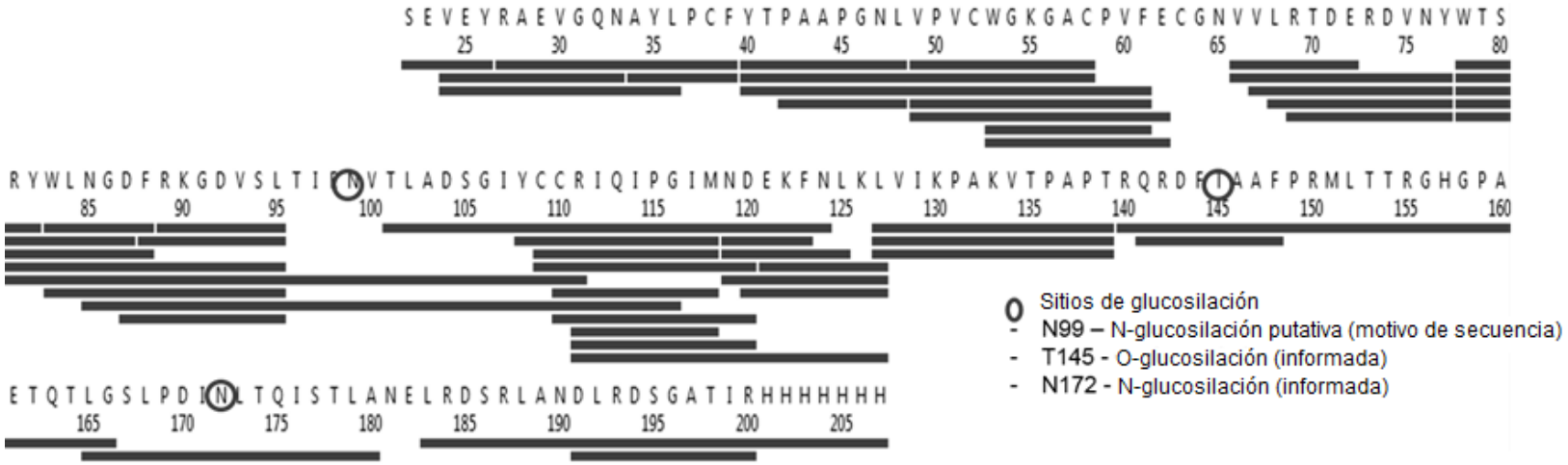

2000
1500
1000
500
0
Volumen del tumor (mm3/2)
0
10
20
30
40
Días
RMT3-23 (anti-TIM-3-rIgG2a)
AbM (anti-TIM-3-mIgG D265A)
RMP1-14 (anti-PD-1)
RMT3-23 + RMP1-14
AbM+ RMP1-14
Control de isotipo (anti-DT)

Figura 25



Total: 52 péptidos, 97,3% de cobertura, 3,51 de redundancia

Figura 26

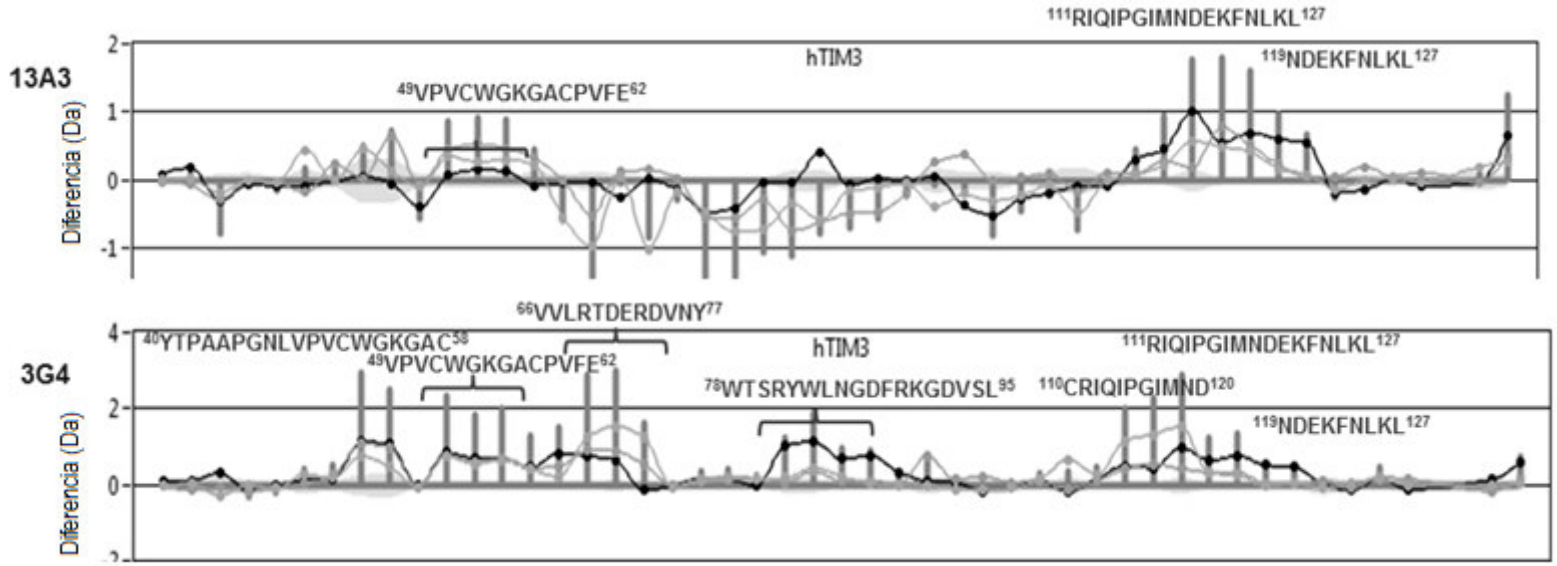
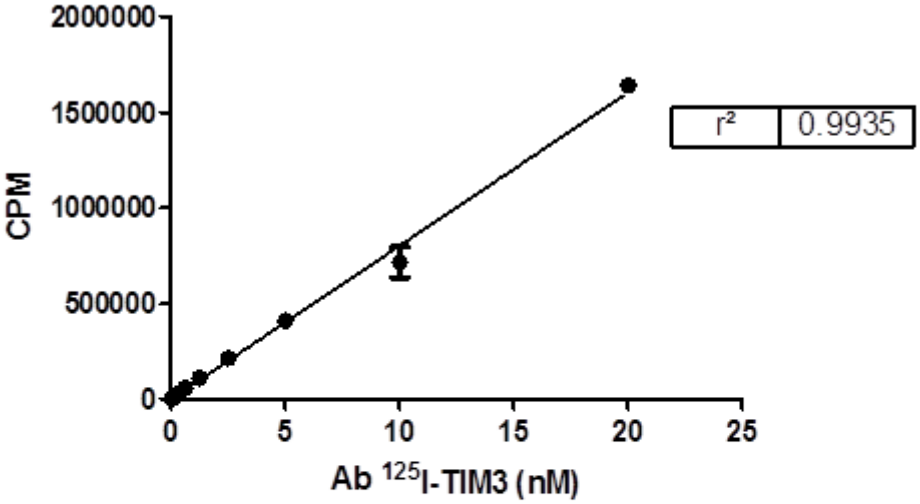

13A3
Diferencia (Da)
2
1
0
-1
hTIM3
49VPVCWGKGACPVFE62
111RIQIPGIMNDEKFNLKL127
119NDEKFNLKL127
3G4
Diferencia (Da)
4
2
0
66VVLRTDERDVNY77
40YTPAAPGNLVPVCWGKGAC58
49VPVCWGKGACPVFE62
hTIM3
78WTSRYWLNGDFRKGDVSL95
110CRIQIPGIMND120
111RIQIPGIMNDEKFNLKL127
119NDEKFNLKL127

Figura 27A

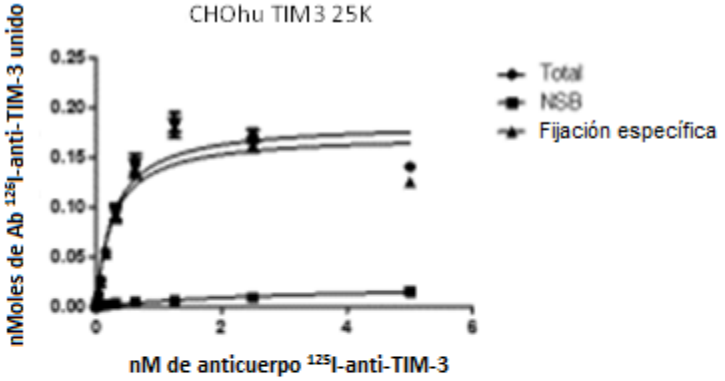


Y = mX + b
Y = 80220(1nM) + 899.3
Y = 81119.3

1nM 125I-Ab = 81119.3 cpm

Pendiente	80220 ± 1526
Intersección con y cuando x = 0,0	899.3 ± 11140

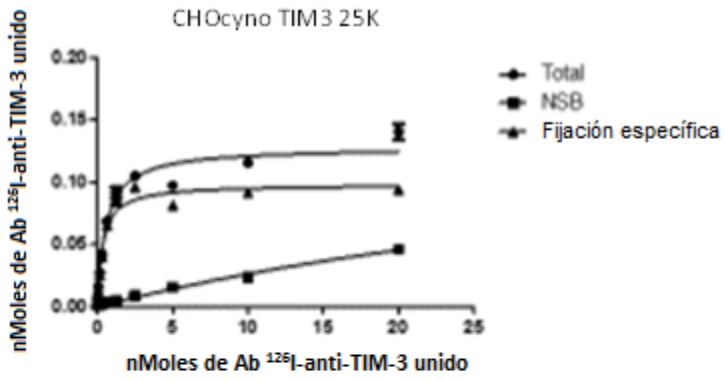
Figura 27B



	Total	NSB	Fijación específica
Bmax	0.1851	0.02384	0.1728
Kd	0.2775	3.147	0.2621

Afinidad de 0.26-0.48 nM a TIM3 humana sobrexpresada

414,720 receptores por célula

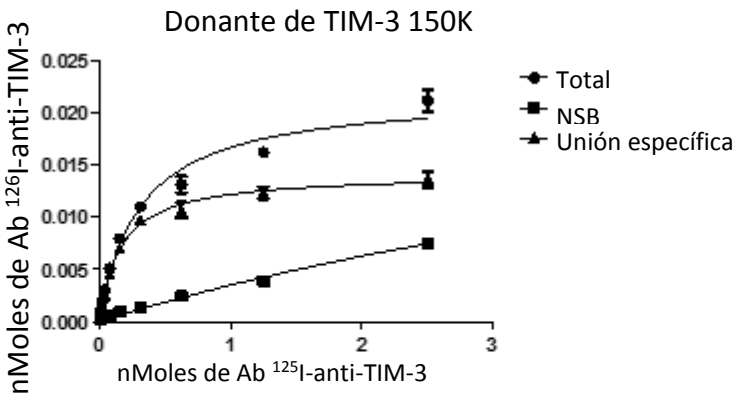


	Total	NSB	Fijación específica
Bmax	0.1280	0.1642	0.09831
Kd	0.5809	52.01	0.3598

Afinidad de 0.36-0.48 nM a TIM3 de *Macaca fascicularis* sobexpresada

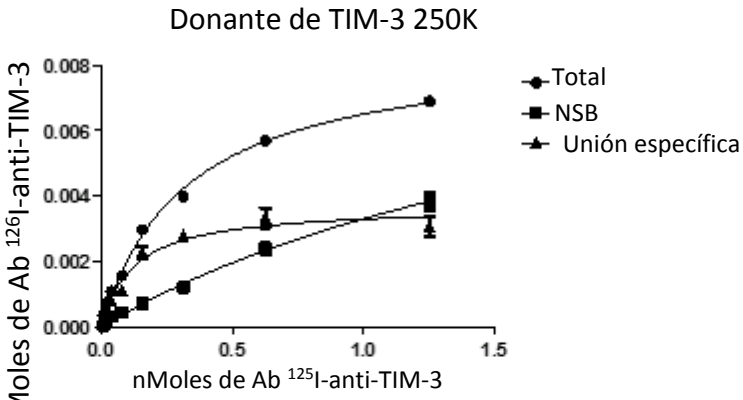
235,944 receptores por célula

Figura 28



	Total	NSB	Unión específica
Bmax	0.02184	0.03009	0.01415
Kd	0.3112	7.612	0.1640

Receptores por célula = 16,980



	Total	NSB	Unión específica
Bmax	0.008613	0.01072	0.003700
Kd	0.3243	2.245	0.1250

Receptores por célula = 4,440

Figura 29A

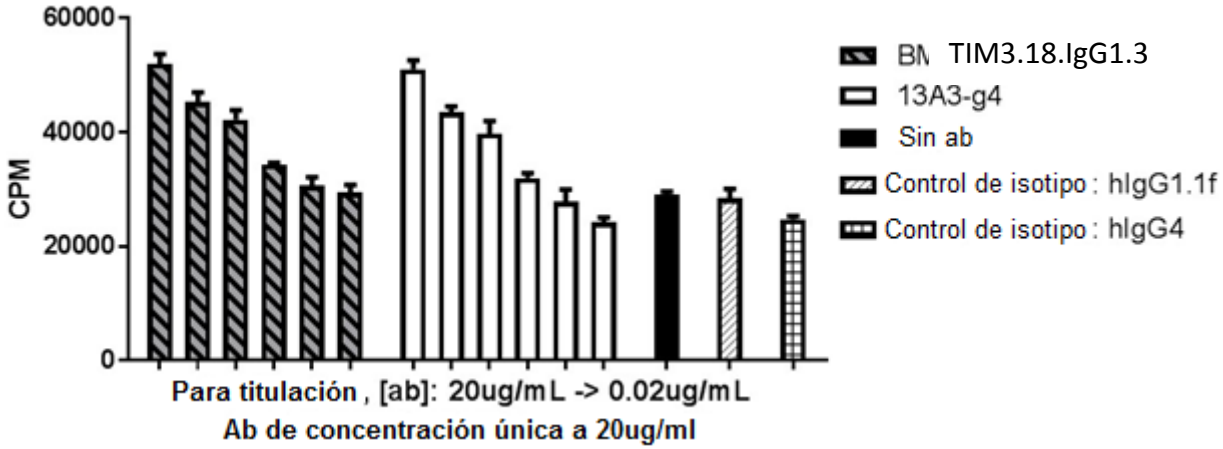

60000
40000
20000
0
CPM
BM TIM3.18.IgG1.3
13A3-g4
Sin ab
Control de isotipo : hIgG1.1f
Control de isotipo : hIgG4
Para titulación , [ab]: 20ug/mL -> 0.02ug/mL
Ab de concentración única a 20ug/ml

Figura 29B

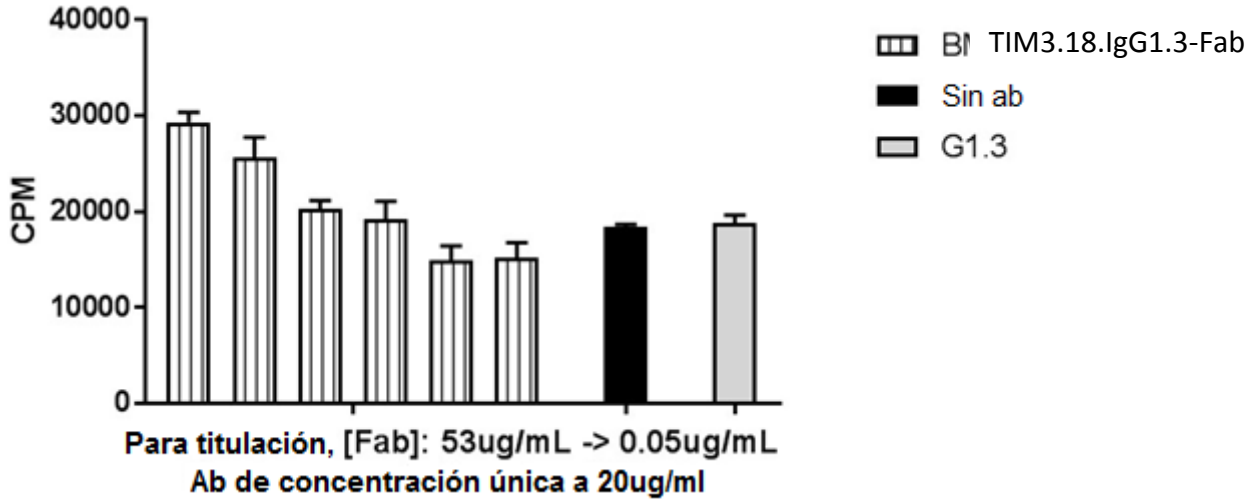

40000
30000
20000
10000
0
CPM
Para titulación, [Fab]: 53ug/mL -> 0.05ug/mL
Ab de concentración única a 20ug/ml
BI TIM3.18.IgG1.3-Fab
Sin ab
G1.3

Figura 30

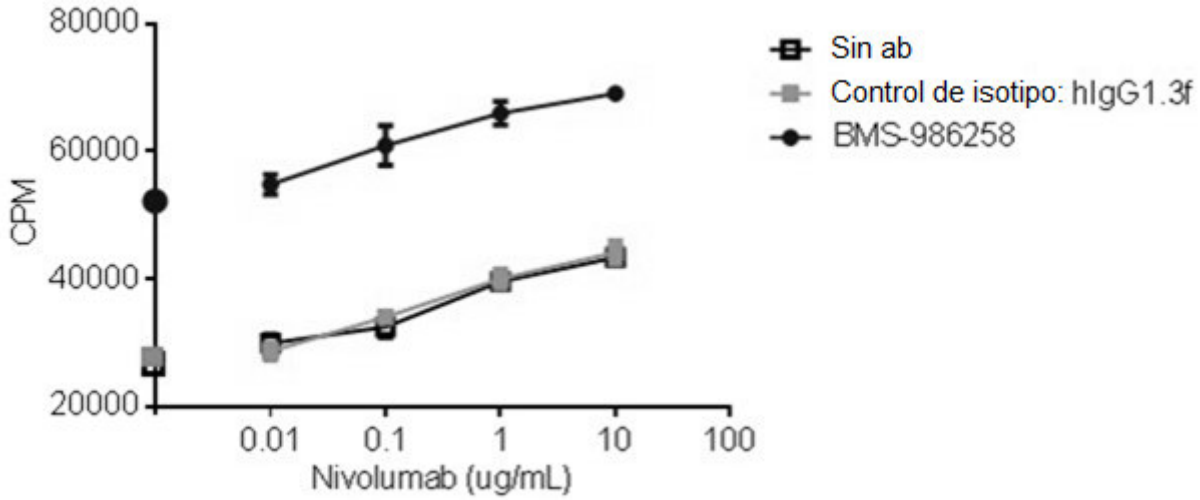

80000
60000
40000
20000
CPM
0.01
0.1
1
10
100
Nivolumab (ug/mL)
Sin ab
Control de isotipo: hIgG1.3f
BMS-986258

Figura 31

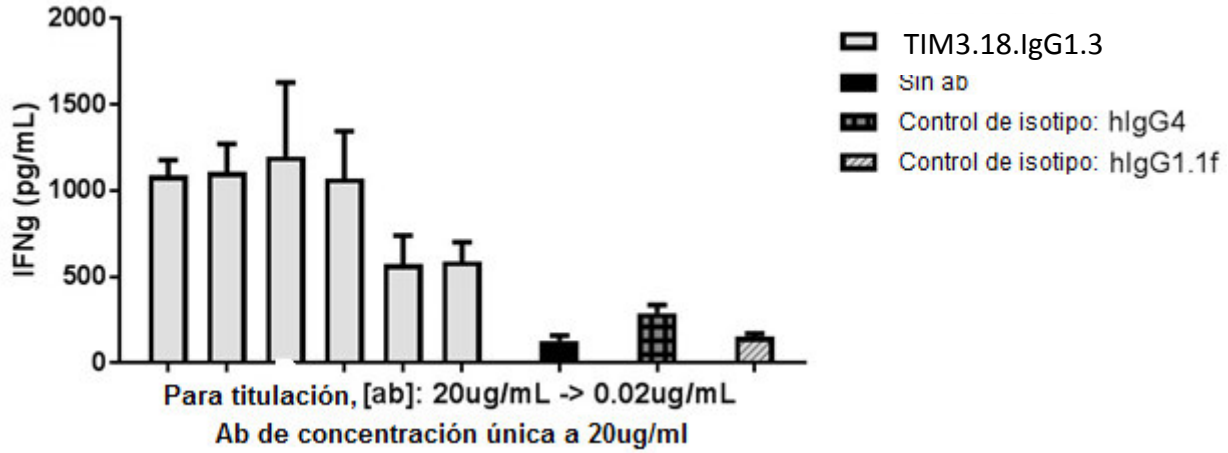

2000
1500
1000
500
0
IFNg (pg/mL)
TIM3.18.IgG1.3
Sin ab
Control de isotipo: hIgG4
Control de isotipo: hIgG1.1f
Para titulación, [ab]: 20ug/mL -> 0.02ug/mL
Ab de concentración única a 20ug/ml

Figura 32

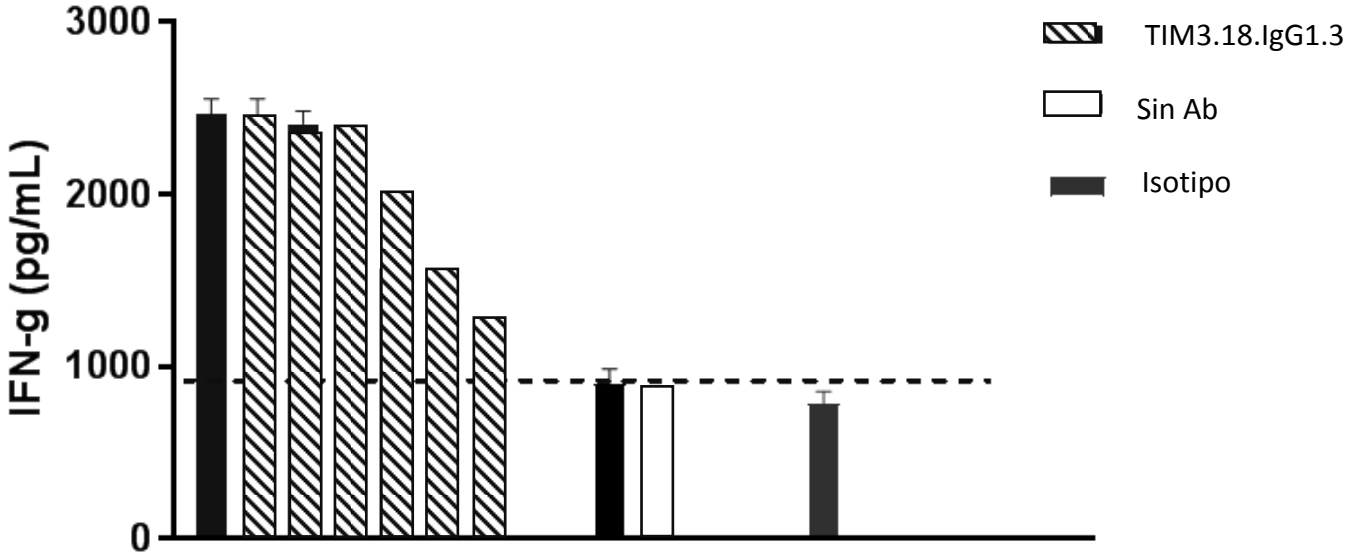


Figura 33

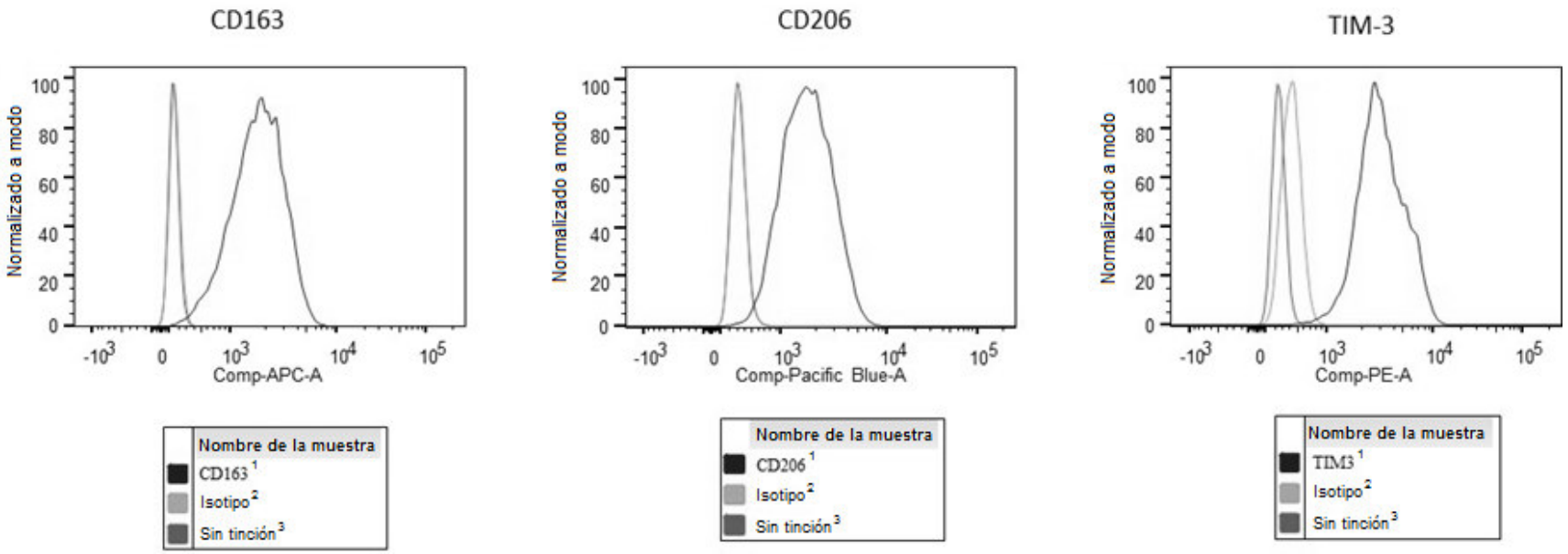

CD163
Normalizado a modo
100
80
60
40
20
0
-10^3
0
10^3
10^4
10^5
Comp-APC-A
Nombre de la muestra
CD163 1
Isotipo 2
Sin tinción 3
CD206
Normalizado a modo
Comp-Pacific Blue-A
Nombre de la muestra
CD206 1
Isotipo 2
Sin tinción 3
TIM-3
Normalizado a modo
Comp-PE-A
Nombre de la muestra
TIM3 1
Isotipo 2
Sin tinción 3

Figura 34

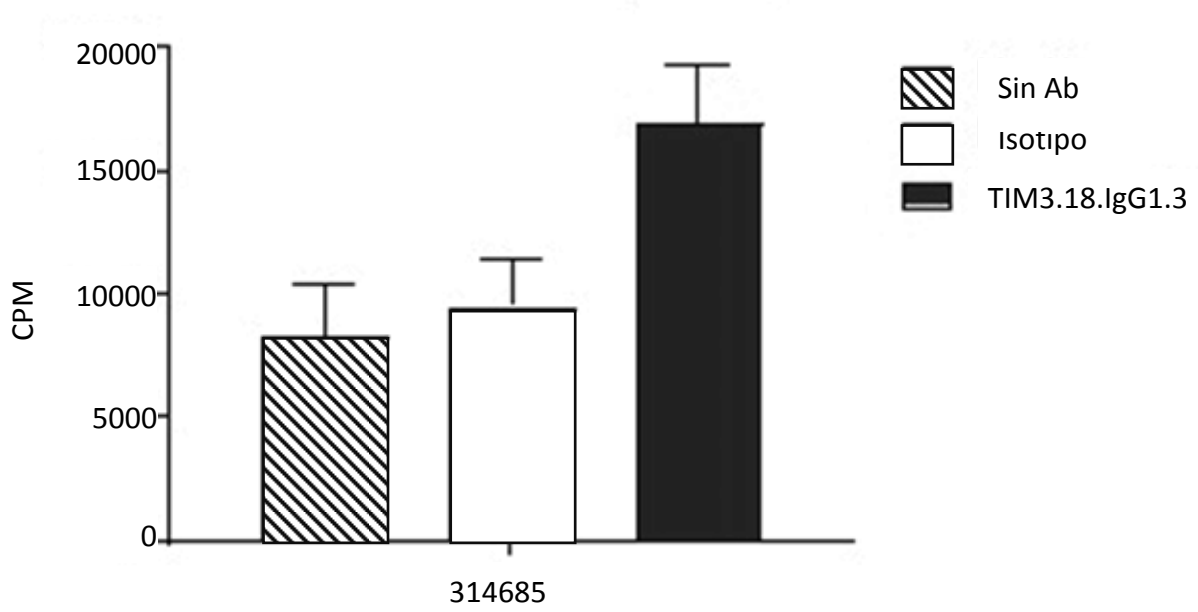

20000
15000
10000
5000
0
CPM
314685
Sin Ab
Isotipo
TIM3.18.IgG1.3

Figura 35

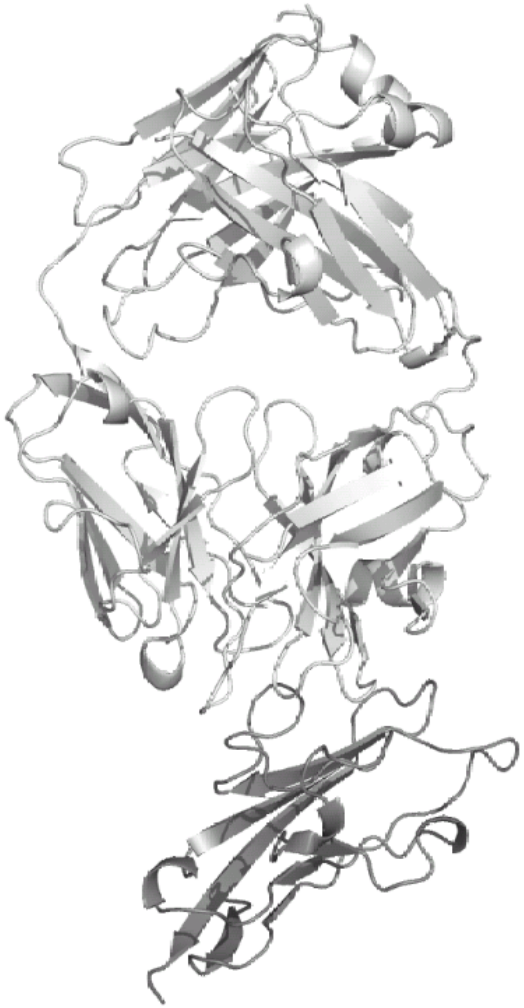


Figura 36

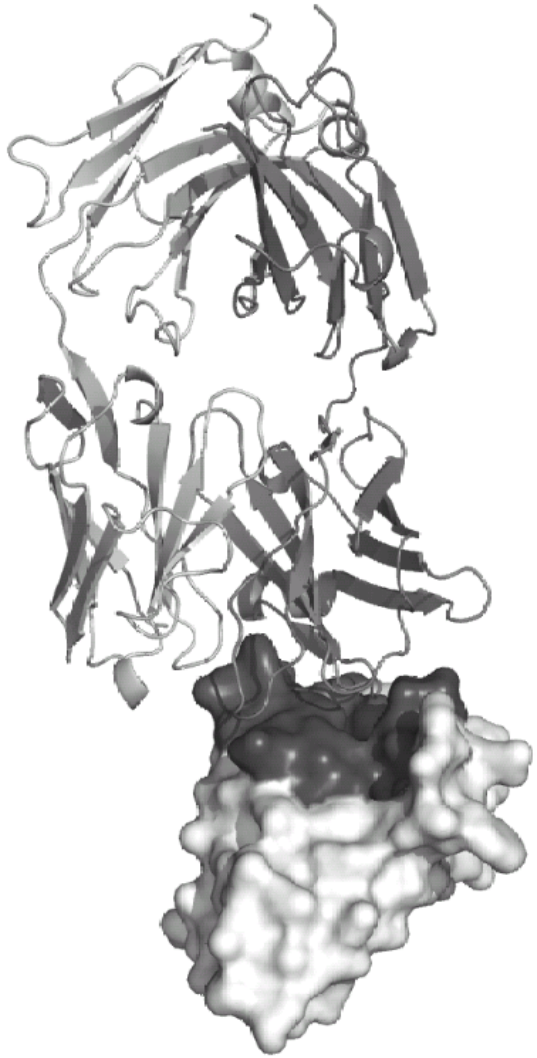
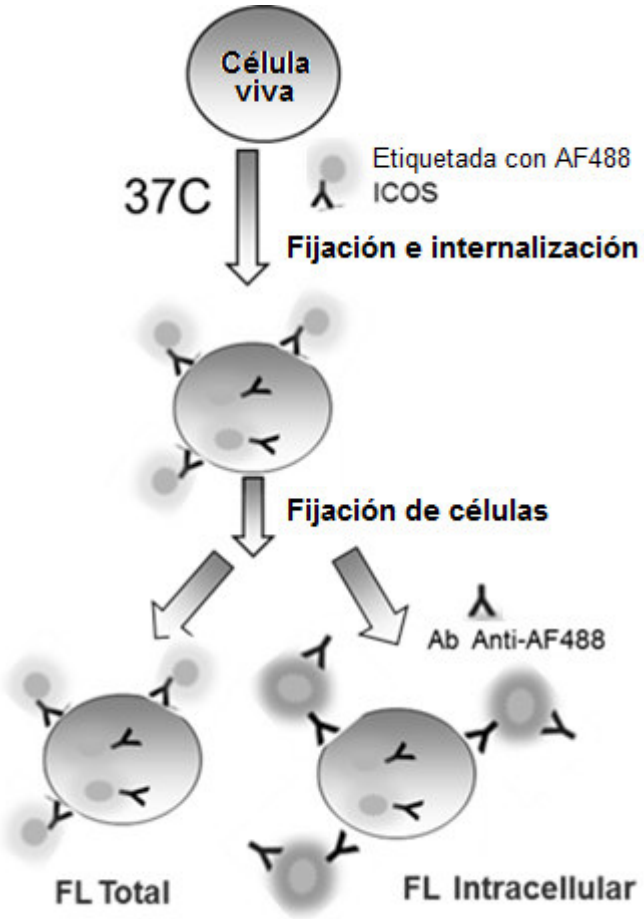


Figura 37


Célula viva
37C
Etiquetada con AF488
ICOS
Fijación e internalización
Fijación de células
Ab Anti-AF488
FL Total
FL Intracellular

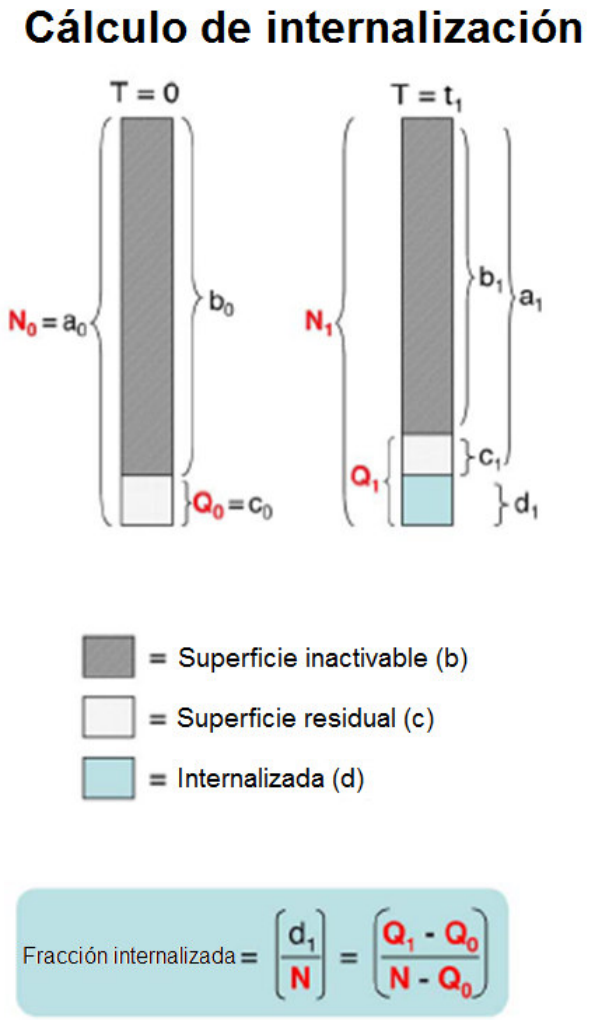

Cálculo de internalización
T = 0
T = t1
N0 = a0
b0
Q0 = c0
N1
b1
a1
Q1
c1
d1
= Superficie inactivable (b)
= Superficie residual (c)
= Internalizada (d)
Fracción internalizada = d1/N = (Q1 - Q0)/(N - Q0)

Figura 38

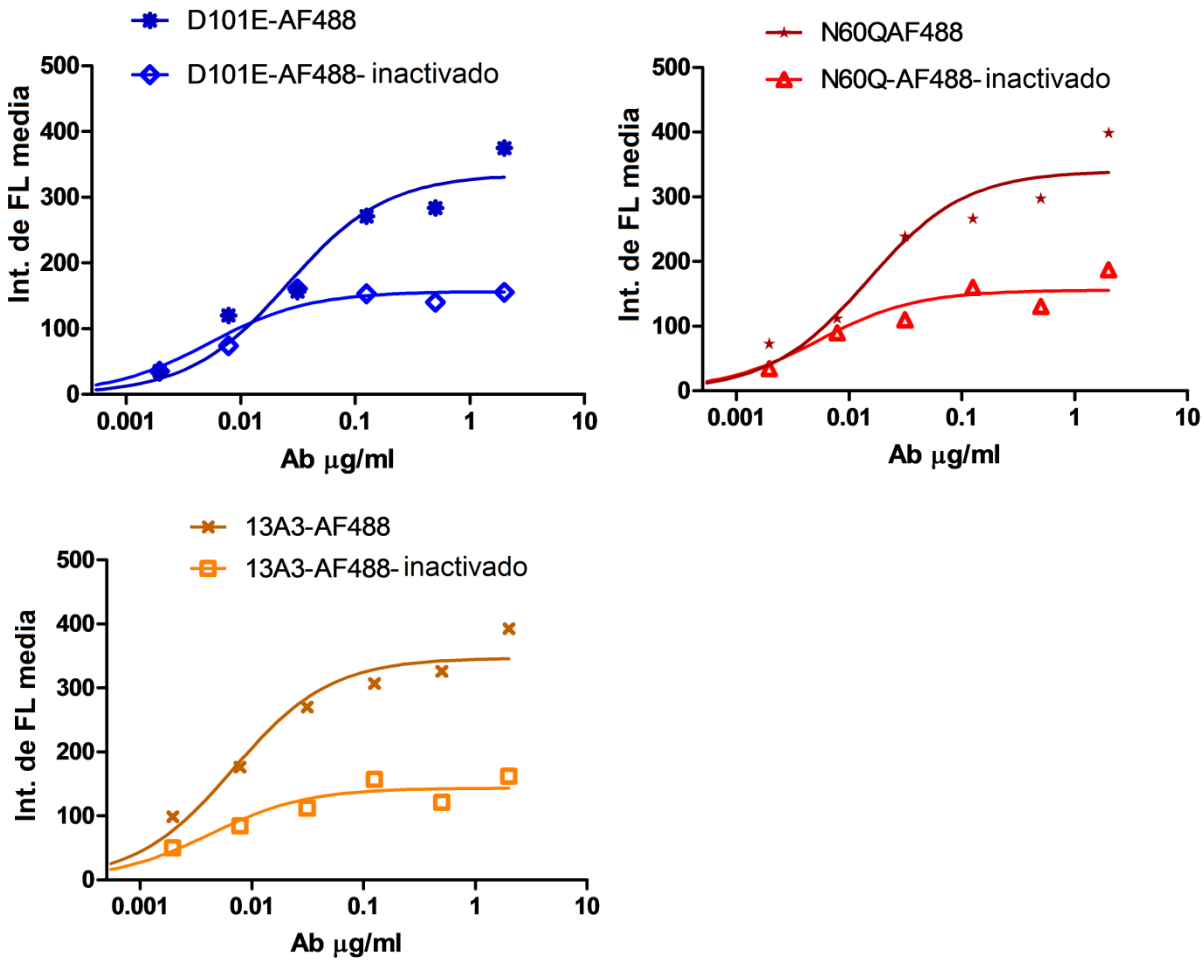
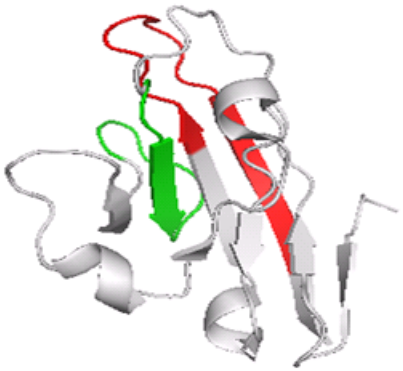

D101E-AF488
D101E-AF488- inactivado
Int. de FL media
Ab µg/ml
N60QAF488
N60Q-AF488- inactivado
13A3-AF488
13A3-AF488- inactivado

Figura 39A



^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}

^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}

Figura 39B



^{40}YTPAAPGNLVPVCWGKGAC^{58}

^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62}

^{66}VVLRTDERDVNY^{77}

^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95}

^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127}

ANTICUERPOS CONTRA PROTEÍNA 3 QUE CONTIENE EL DOMINIO DE MUCINA E INMUNOGLOBULINA DE LINFOCITOS T (TIM3) Y SUS USOS

Antecedentes de la Invención

La proteína 3 que contiene el dominio de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T (TIM3), también conocido como receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, por sus siglas en inglés), es una proteína de transmembrana tipo I que funciona como un regulador clave de las respuestas inmunitarias. Inicialmente, TIM3 se identificó en linfocitos T que producen IFN-γ activados (por ejemplo, linfocitos T CD4+ colaboradores tipo 1 y linfocitos T CD8+citotóxicos) y demostró que induce la inactivación o el agotamiento de los linfocitos T luego de unirse a galectina-9. Los estudios más recientes indicaron que la expresión de TIM3 también es importante para regular las actividades de muchas células inmunitarias innatas (por ejemplo, macrófagos, monocitos, células dendríticas, mastocitos y células asesinas naturales). Véase Han G *et al.*, Front Immunol. 4: 449 (2013).

Como muchos receptores inhibidores (por ejemplo, PD-1 y CTLA-4), la expresión de TIM3 se ha asociado con muchos tipos de enfermedades crónicas, que incluyen cáncer. Se han detectado linfocitos T TIM3+ en pacientes con melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas o linfoma no Hodgkin de linfocitos B folicular avanzados. Además, la

presencia de linfocitos T reguladores de TIM3+ se describió como un indicador efectivo de la progresión de cáncer pulmonar. Véase Anderson AC. Cancer Immunol Res. 2: 393-8 (2014).

Se identificaron varios ligandos potenciales para TIM3: Galectina-9, HMGB1, Semaforina-4A, CEACAM-1, ILT-4 y fosfatidilserina (PtdSer o PS). La PS es un componente importante de la membrana celular y, normalmente, se encuentra en la capa interna de las membranas celulares. No obstante, cuando una célula se somete a apoptosis, la PS se redistribuye y se expone a la membrana externa. También se observa esta redistribución en muchas líneas celulares de tumores. Véase Riedl S *et al*., Biochim Biophys Acta. 1808: 2638-2645 (2011). La unión de TIM3 a PS puede ser fundamental para la fagocitosis y la presentación cruzada. Véase Nakayama M *et al*., Blood. 113: 3821-30 (2009).

Los estudios demostraron una relación estrecha entre TIM3 y el receptor inhibidor PD-1. Por ejemplo, muchos linfocitos T específicos de tumor expresan tanto PD-1 como TIM3, y se ha demostrado que estos linfocitos T son más disfuncionales en comparación con los linfocitos T que expresan únicamente PD-1 o TIM3. Véase Fourcade J *et al*., J Exp Med. 207: 2175-2186 (2010).

Consecuentemente, los agentes que se dirigen a TIM3, y los métodos para usar esos agentes, son de gran

interés para diseñar inmunoterapias nuevas contra el cáncer y para mejorar las inmunoterapias contra el cáncer tradicionales.

Breve Descripción de la Invención

En la presente se proporcionan anticuerpos aislados, tales como anticuerpos monoclonales, en particular, anticuerpos (por ejemplo, monoclonales) humanos, que se unen específicamente a TIM3 y tienen propiedades funcionales deseables. Esas propiedades incluyen, por ejemplo, unión de alta afinidad a TIM3 humana, unión a TIM3 de mono (por ejemplo, TIM3 de mono cinomólogo) y capacidad de estimular respuestas inmunitarias, por ejemplo, respuestas de linfocitos T específicas contra el antígeno, por ejemplo, en un sujeto que tiene un tumor o un virus (infectado con virus), y detectar la proteína TIM3 en una muestra.

En un aspecto, los anticuerpos aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que se unen a TIM3, presentan al menos una de las siguientes propiedades:

(a) unión a TIM3 humana unida a la membrana y/o soluble;

(b) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana y/o soluble;

(c) inducción o estimulación de una respuesta inmunitaria;

(d) inducción o estimulación de la activación de

los linfocitos T, por ejemplo, activación de linfocitos Th1 (como queda demostrado, por ejemplo, por la secreción y/o proliferación de citocina mejorada);

(e) inducción o estimulación de la proliferación de los linfocitos T (por ejemplo, linfocitos T CD4+, CD8+, linfocitos Th1 o TIL), por ejemplo, en un ensayo de cocultivo, como se describe en los Ejemplos;

(f) inducción o estimulación de la producción de IFN-γ mediante linfocitos T, por ejemplo, linfocitos Th1 o linfocitos que infiltran tumores (TIL), tales como TIL de tumores cancerosos renales, pulmonares, pancreáticos o mamarios humanos, como se determinó, por ejemplo, en el ensayo descrito en los Ejemplos;

(g) bloqueo o inhibición de la unión de TIM3 humana a PtdSer, como se determinó, por ejemplo, en el ensayo descrito en los Ejemplos;

(h) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;

(i) unión al dominio extracelular de TIM3 humana (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298); (c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298, respectivamente); o (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297);

(j) competencia con, o bloqueo cruzado de, la unión a TIM3 humana de un anticuerpo de unión a TIM3 descrita en la

presente (por ejemplo, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, o cualquier TIM3.2 a TIM3.18), como se determinó, por ejemplo, en el ensayo descrito en los Ejemplos;

(k) unión a TIM3 humana, pero no a TIM3 humana que tiene una sustitución de aminoácidos de uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos: L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120, como se enumera en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20);

(l) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante HDX-MS;

(m) interacción de las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X; y/o

(n) competencia o bloqueo cruzado con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o las porciones de unión al antígeno de los mismos, estimulan

una respuesta inmunitaria antitumoral, por ejemplo, una respuesta de linfocitos T específica contra el antígeno. En otras modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o las porciones de unión al antígeno de los mismos, aumentan la producción de citocina (por ejemplo, IFN-γ) en linfocitos T que expresan TIM3 y/o aumentan la proliferación de linfocitos T. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o porciones de unión al antígeno de los mismos, no se unen a receptores Fc.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o las porciones de unión al antígeno de los mismos, se unen a TIM3 humana soluble con una K_D de 10 nM o menos como se mide mediante Biacore, se unen a TIM3 humana unida a la membrana con una K_D de 1 nM o menos como se mide mediante Scatchard, se unen a TIM3 de mono cinomólogo soluble con una K_D de 100 nM o menos como se mide mediante Biacore, se unen a TIM3 humana unida a la membrana con una EC_{50} de 1 µg/ml o menos como se mide mediante citometría de flujo, se unen a TIM3 humana unida a la membrana con una EC_{50} de 0.1 µg/ml o menos como se mide mediante citometría de flujo, se unen a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana con una EC_{50} de 1 µg/ml o menos como se mide mediante citometría de flujo, se unen a TIM-3 de mono cinomólogo unida a la membrana con una K_D de 1 nM o menos como se mide mediante Scatchard.

En la presente se proporcionan anticuerpos

aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que se unen a TIM3 humana y comprenden CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada y CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera, en donde CDR3 de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128 y SEQ ID NO: 129.

En algunas modalidades, la CDR1 de la cadena pesada comprende X1, X2, X3, X4, Y, X5 y X6, y en donde X1 es S o ninguno, X2 es R o ninguno, X3 es S, R, o D, X4 es Y o H, X5 es W o M, y X6 es G, N, S o H. En otras modalidades, la CDR1 de la cadena pesada comprende X1, Y, Y, M y X2, y en donde X1 es S o D, y X2 es H o S. En algunas modalidades, la CDR1 de la cadena pesada comprende R, X1, Y, W y X2, y en donde X1 es H o Y, y X2 es N o S.

En una modalidad, la CDR2 de la cadena pesada comprende X1, I, X2, X3, X4, G, X5, X6, X7, X8, Y, X9, X10, X11, X12, X13 y X14, en donde X1 es S, Y, I o F, X2 es Y, H, N o S, X3 es Y, P, G, T o S, X4 es S, T, R o G, X5 es F, S o D, X6 es S, T o I, X7 es I o ninguno, X8 es Y, N o I, X9 es N, Q, S o A, X10 es P, S, Q o D, X11 es S o K, X12 es L, F o V, X13 es K o Q, y X14 es S o G. En otra modalidad, la CDR2 de la cadena pesada comprende Y, I, H, Y, X1, G, S, T, N, Y, N, X2, S, L, K y S, y en donde X1 es S o T, y X2 es S o P. En

algunas modalidades, la CDR2 de la cadena pesada comprende F, I, S, X1, X2, G, S, X3, I, Y, Y, A, D, S, V, K y G, y en donde X1 es G, T o S, X2 es G o S, y X3 es T o I. En otras modalidades, la CDR2 de la cadena pesada comprende I, I, N, P, R, G, D, S, I, I, Y, A, Q, K, F, Q y G.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o porciones de unión al antígeno de los mismos, comprenden una CDR1 de la cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 65, una CDR2 de la cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 67, y/o una CDR3 de la cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70 o SEQ ID NO: 71.

En la presente se proporcionan anticuerpos aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que se unen a TIM3 humana y comprenden CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada y CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera, en donde

(a) la CDR1 de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; y SEQ ID NO: 45;

(b) la CDR2 de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47; SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; SEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 51; SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 122; SEQ ID NO: 123; SEQ ID NO: 124 y SEQ ID NO: 125;

(c) la CDR3 de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 126; SEQ ID NO: 127; SEQ ID NO:128 y SEQ ID NO: 129;

(d) la CDR1 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 65;

(e) la CDR2 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 67; y

(f) la CDR3 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70 o SEQ ID NO: 71.

En la presente se proporcionan anticuerpos aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que se unen a TIM3 humana y comprenden:

(a1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a3) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de

la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 123, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a4) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 124, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a5) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a6) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 127, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a7) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 128, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a8) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de

la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 129, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a9) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 128, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a10) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(b1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 42, 47, 54, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(b2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 42, 125, 54, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(c) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la

cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 43, 48 y 55, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente;

(d) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 44, 49 y 56, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 68, respectivamente;

(e) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente;

(f) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 71, respectivamente;

(g) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 65, 67 y 70, respectivamente;

(h) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la

cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 51 y 58, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 68, respectivamente;

(i) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 52 y 59, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente.

En la presente se proporcionan anticuerpos aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que se unen a TIM3 humana y comprenden regiones variables de las cadenas ligera y pesada, en donde la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121 y 364, y/o en donde la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95

%, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 60, 61, 62 y 63.

En la presente se proporcionan anticuerpos aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que se unen a TIM3 humana y compiten de manera cruzada para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo de referencia que comprende VH y VL, en donde VH y VL se seleccionan del grupo que consiste en:

(a) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 34 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(b) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 35 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(c) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 36 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(d) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 37 y una VL que

comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(e) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(f) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 62;

(g) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 63;

(h) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 39 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 40 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(j) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 121 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 63,

respectivamente;

(k) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 120 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 61, respectivamente;

(l) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 112 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(m) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 113 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(n) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 114 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(o) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 115 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(p) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 116 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(q) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 117 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(r) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 118 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(s) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 119 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente; y

(t) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 364 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente.

En una modalidad, los anticuerpos anti-TIM3 aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, se unen a TIM3 en el mismo epítopo que el anticuerpo de referencia.

En otras modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 aislados, o las porciones de unión al antígeno de los mismos, comprenden una VH y una VL, seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) una VH que comprende la secuencia de

aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 34 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(b) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 35 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(c) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 36 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(d) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 37 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(e) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(f) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 62;

(g) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que

comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 63;

(h) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 39 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 40 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(j) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 121 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 63, respectivamente;

(k) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 120 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 61, respectivamente;

(l) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 112 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(m) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 113 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60,

respectivamente;

(n) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 114 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(o) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 115 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(p) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 116 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(q) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 117 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(r) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 118 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(s) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 119 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente; y

(t) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 364 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o porciones de unión al antígeno de los mismos, se seleccionan del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 o una variante de las mismas. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o porciones de unión al antígeno de los mismos, comprenden un Fc de IgG1 no efector que comprende las siguientes mutaciones: L234A, L235E, G237A y, opcionalmente, A330S y P331S. En otras modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o porciones de unión al antígeno de los mismos, comprenden una región constante de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 130-133. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o las porciones de unión al antígeno de los mismos, son anticuerpos humanos o humanizados.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o porciones de unión al antígeno de los mismos, se unen específicamente a TIM3 humana y comprenden

(a1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 301 (o 302) y 29, respectivamente;

(a2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que

comprenden la SEQ ID NO: 1 (o 8) y 29, respectivamente;

(a3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 15 (o 22) y 29, respectivamente;

(a4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 303 (o 304) y 29, respectivamente;

(a5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 72 (o 82) y 29, respectivamente;

(a6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 92 (o 102) y 29, respectivamente;

(a7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 305 (o 306) y 29, respectivamente;

(a8) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 73 (o 83) y 29, respectivamente;

(a9) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 93 (o 103) y 29, respectivamente;

(a10) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 307 (o 308) y 29, respectivamente;

(a11) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 74 (o 84) y 29, respectivamente;

(a12) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 94 (o 104) y 29, respectivamente;

(a13) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 309 (o 310) y 29, respectivamente;

(a14) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 75 (o 85) y 29, respectivamente;

(a15) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 95 (o 105) y 29, respectivamente;

(a16) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 311 (o 312) y 29, respectivamente;

(a17) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 76 (o 86) y 29, respectivamente;

(a18) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 96 (o 106) y 29, respectivamente;

(a19) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 313 (o 314) y 29, respectivamente;

(a20) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 77 (o 87) y 29, respectivamente;

(a21) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 97 (o 107) y 29, respectivamente;

(a22) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 315 (o 316) y 29, respectivamente;

(a23) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 78 (o 88) y 29, respectivamente;

(a24) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 98 (o 108) y 29, respectivamente;

(a25) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 317 (o 318) y 29, respectivamente;

(a26) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 79 (o 89) y 29, respectivamente;

(a27) secuencias de las cadenas ligera y pesada que

comprenden la SEQ ID NO: 99 (o 109) y 29, respectivamente;

(a28) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 319 (o 320) y 29, respectivamente;

(a29) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 349 (o 350) y 29, respectivamente;

(a30) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 351 (o 352) y 29, respectivamente;

(a31) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 353 (o 354) y 29, respectivamente;

(b1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 321 (o 322) y 30, respectivamente;

(b2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 2 (o 9) y 30, respectivamente;

(b3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 16 (o 23) y 30, respectivamente;

(b4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 323 (o 324) y 30, respectivamente;

(b5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 80 (o 90) y 30, respectivamente;

(b6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 100 (o 110) y 30, respectivamente;

(b7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 325 (o 326) y 30, respectivamente;

(c1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 327 (o 328) y 30, respectivamente;

(c2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 3 (o 10) y 30, respectivamente;

(c3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 17 (o 24) y 30, respectivamente;

(c4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 329 (o 330) y 30, respectivamente;

(d1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 331 (o 332) y 29, respectivamente;

(d2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 4 (o 11) y 29, respectivamente;

(d3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 18 (o 25) y 29, respectivamente;

(d4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 333 (o 334) y 29, respectivamente;

(e11) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 32, respectivamente;

(e12) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 33, respectivamente;

(e13) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 33, respectivamente;

(e2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 5 (o 12) y 33, respectivamente;

(e3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 19 (o 26) y 33, respectivamente;

(e4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que

comprenden la SEQ ID NO: 337 (o 338) y 33, respectivamente;

(e5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 81 (o 91) y 33, respectivamente;

(e6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 101 (o 111) y 33, respectivamente;

(e7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 339 (o 340) y 33, respectivamente;

(f1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 341 (o 342) y 29, respectivamente;

(f2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 6 (o 13) y 29, respectivamente;

(f3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 20 (o 27) y 29, respectivamente;

(f4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 343 (o 344) y 29, respectivamente;

(g1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 345 (o 346) y 30, respectivamente;

(g2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 7 (o 14) y 30, respectivamente;

(g3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 21 (o 28) y 30, respectivamente; o

(g4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 347 (o 348) y 30, respectivamente.

En otras modalidades, los anticuerpos anti-TIM3, o las porciones de unión al antígeno de los mismos, tienen una

o más de las siguientes propiedades:

(1) unión a TIM3 humana soluble, por ejemplo, con una K_D de 10 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(2) unión a TIM3 de mono cinomólogo soluble, por ejemplo, con una K_D de 100 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 100 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(3) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 1 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 1 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(4) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(5) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 20 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 20 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(6) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1 nM o menos (por

ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(7) inducción o mejora de la activación de linfocitos T (por ejemplo, mediante bloqueo o reducción del efecto inhibidor de TIM3), como se demuestra mediante (i) el aumento de la producción de IFN-γ en linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL) y/o (ii) la mejora en la proliferación de linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(8) estimulación de la proliferación de los linfocitos T en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(9) inhibición de la unión de fosfatidilserina a TIM3, por ejemplo, como se mide mediante el ensayo de bloqueo "en serie" de PS-hTIM3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(10) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;

(11) unión a una de las siguientes regiones del dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 290): (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298); (c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298,

respectivamente); y (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(12) unión reducida a TIM3 humana, en donde uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 (como se numeran en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(13) competencia en cualquier dirección o en ambas direcciones para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo que comprende los dominios VH y VL de cualquiera de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17 y TIM3.18, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(14) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368), según se determina mediante HDX-MS, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(15) interacción de las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante

cristalografía de rayos X (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos; numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)); y/o

(16) (a) unión reducida a TIM3 humana, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 y, opcionalmente, D104 y Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre; (b) unión a ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante HDX-MS, como se describe en los Ejemplos; y/o (c) competencia o bloqueo cruzado con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

En la presente se proporcionan moléculas biespecíficas que comprenden anticuerpos anti-TIM3 ligados a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión.

En la presente se proporcionan ácidos nucleicos que codifican las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera de los anticuerpos anti-TIM3, o las porciones de unión al antígeno de los mismos, vectores de expresión que comprenden las moléculas de ácido nucleico, y células transformadas con los vectores de expresión.

En la presente se proporcionan inmunoconjugados que

comprenden los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente, ligados a un agente.

En la presente se proporcionan composiciones que comprenden anticuerpos anti-TIM3, o porciones de unión al antígeno de los mismos, moléculas biespecíficas o inmunoconjugados descritos en la presente, y un portador. En la presente también se proporcionan kits que comprenden los anticuerpos anti-TIM3, o porciones de unión al antígeno de los mismos, moléculas biespecíficas o inmunoconjugados descritos en la presente, y las instrucciones de uso.

En la presente se proporciona un método para preparar anticuerpos anti-TIM3, o las porciones de unión al antígeno del mismo, que comprende expresar un anticuerpo anti-TIM3, o la porción de unión al antígeno del mismo, en una célula y aislar el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de la célula.

En la presente se proporciona un método para estimular una respuesta de linfocitos T específica contra el antígeno, que comprende poner en contacto el linfocito T con un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, moléculas biespecíficas o inmunoconjugados descritos en la presente, de manera que se estimule una respuesta de linfocitos T específica contra el antígeno (por ejemplo, mediante inhibición del efecto negativo de TIM3 en células, por ejemplo, linfocitos T).

En la presente se proporciona un método para activar o coestimular un linfocito T, por ejemplo, un linfocito T efector (por ejemplo, linfocito Th1), que comprende poner en contacto una célula, por ejemplo, un linfocito T efector, con un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, moléculas biespecíficas o inmunoconjugados descritos en la presente, y CD3, en donde el linfocito T efector se activa o coestimula (por ejemplo, mediante inhibición del efecto negativo de TIM3 en células, por ejemplo, linfocitos T).

En la presente se proporciona un método para aumentar la producción de IFN-γ en un linfocito T, por ejemplo, linfocito Th1 o TIL, y/o la proliferación del mismo, que comprende poner en contacto el linfocito T con una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-TIM3, o la porción de unión al antígeno del mismo, moléculas biespecíficas o inmunoconjugados descritos en la presente.

En la presente se proporciona un método para aumentar la producción de IFN-γ en linfocitos T en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado descrito en la presente para aumentar la producción de IFN-γ de los linfocitos T.

En la presente se proporciona un método para

estimular la actividad de TIL en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente, de manera que los TIL proliferen o segreguen una citocina, por ejemplo, IFN-γ.

En la presente se proporcionan métodos para estimular las células NK (por ejemplo, mediante el aumento de la actividad citotóxica de las células NK) y/o macrófagos u otra célula que presente antígenos en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado descrito en la presente. Por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente puede aumentar la secreción de IL-12 mediante el contacto de células que presentan antígenos con el anticuerpo contra TIM3.

En la presente se proporciona un método para estimular una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado descritos en la presente, de manera que se estimule una respuesta inmunitaria en el sujeto. En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor, y se estimula una respuesta inmunitaria contra el tumor.

En la presente se proporciona un método para inhibir el crecimiento de tumores o reducir el tamaño de tumores en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado descritos en la presente, de manera que se inhiba el crecimiento del tumor en el sujeto.

En la presente se proporciona un método para tratar el cáncer, por ejemplo, mediante inmunoterapia, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, una molécula biespecífica o un inmunoconjugado descritos en la presente para tratar el cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero/cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de células germinales, cáncer óseo, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer de piel, neoplasma del sistema nervioso central, linfoma, leucemia, mieloma, sarcoma, cáncer relacionado con un virus y cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer

metastásico, cáncer resistente o cáncer recurrente. En algunas modalidades, el cáncer es un tumor "frío".

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente también comprenden uno o más tratamientos adicionales con un anticuerpo anti-TIM3, por ejemplo, un anticuerpo anti-PD-l, un anticuerpo anti-LAG-3, un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-GITR y/o un anticuerpo anti-PD-L1.

En la presente se proporciona un método para detectar la presencia de una proteína TIM3 en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, en condiciones que permiten la formación de un complejo entre el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, y TIM3, y detectar la formación de un complejo.

MODALIDADES

Modalidad 1. Un anticuerpo aislado (por ejemplo, un anticuerpo humano), o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une a la proteína 3 que contiene el dominio de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T humana (TIM3), en donde el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada y CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera, en donde

(a) la CDR1 de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42; SEQ ID

NO: 43; SEQ ID NO: 44; y SEQ ID NO: 45;

(b) la CDR2 de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47; SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; SEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 51; SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 122; SEQ ID NO: 123; SEQ ID NO: 124 y SEQ ID NO: 125;

(c) la CDR3 de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 126; SEQ ID NO: 127; SEQ ID NO:128 y SEQ ID NO: 129;

(d) la CDR1 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 65;

(e) la CDR2 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 67; y

(f) la CDR3 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70 o SEQ ID NO: 71.

Modalidad 2. Un anticuerpo aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, que se une a TIM3 humana, que comprende:

(a1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a3) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 123, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a4) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 124, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a5) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a6) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 127, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a7) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 128, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a8) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 129, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a9) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 128, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a10) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(b1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 42, 47, 54, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(b2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 42, 125, 54, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(c) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 43, 48 y 55, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente;

(d) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 44, 49 y 56, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 68, respectivamente;

(e) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente;

(f) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 71, respectivamente;

(g1) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 65, 67 y 70, respectivamente;

(g2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 71, respectivamente;

(g3) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(h) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 51 y 58, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 68, respectivamente;

(i) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 52 y 59, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente.

Modalidad 3. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las modalidades 1 o 2, en donde la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 9 7 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121 y 364, y/o la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 60, 61, 62 y 63.

Modalidad 4. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un Fc de IgG1 no efector que comprende las siguientes mutaciones: L234A,

L235E, G237A y, opcionalmente, A330S y P331S.

Modalidad 5. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una región constante de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 263-266.

Modalidad 6. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo humano o humanizado.

Modalidad 7. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las modalidades 1-6, en donde el anticuerpo comprende:

(a1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 301 (o 302) y 29, respectivamente;

(a2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 1 (o 8) y 29, respectivamente;

(a3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 15 (o 22) y 29, respectivamente;

(a4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 303 (o 304) y 29, respectivamente;

(a5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 72 (o 82) y 29, respectivamente;

(a6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que

comprenden la SEQ ID NO: 92 (o 102) y 29, respectivamente;

(a7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 305 (o 306) y 29, respectivamente;

(a8) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 73 (o 83) y 29, respectivamente;

(a9) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 93 (o 103) y 29, respectivamente;

(a10) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 307 (o 308) y 29, respectivamente;

(a11) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 74 (o 84) y 29, respectivamente;

(a12) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 94 (o 104) y 29, respectivamente;

(a13) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 309 (o 310) y 29, respectivamente;

(a14) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 75 (o 85) y 29, respectivamente;

(a15) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 95 (o 105) y 29, respectivamente;

(a16) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 311 (o 312) y 29, respectivamente;

(a17) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 76 (o 86) y 29, respectivamente;

(a18) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 96 (o 106) y 29, respectivamente;

(a19) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 313 (o 314) y 29, respectivamente;

(a20) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 77 (o 87) y 29, respectivamente;

(a21) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 97 (o 107) y 29, respectivamente;

(a22) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 315 (o 316) y 29, respectivamente;

(a23) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 78 (o 88) y 29, respectivamente;

(a24) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 98 (o 108) y 29, respectivamente;

(a25) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 317 (o 318) y 29, respectivamente;

(a26) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 79 (o 89) y 29, respectivamente;

(a27) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 99 (o 109) y 29, respectivamente;

(a28) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 319 (o 320) y 29, respectivamente;

(a29) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 349 (o 350) y 29, respectivamente;

(a30) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 351 (o 352) y 29, respectivamente;

(a31) secuencias de las cadenas ligera y pesada que

comprenden la SEQ ID NO: 353 (o 354) y 29, respectivamente;

(b1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 321 (o 322) y 30, respectivamente;

(b2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 2 (o 9) y 30, respectivamente;

(b3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 16 (o 23) y 30, respectivamente;

(b4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 323 (o 324) y 30, respectivamente;

(b5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 80 (o 90) y 30, respectivamente;

(b6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 100 (o 110) y 30, respectivamente;

(b7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 325 (o 326) y 30, respectivamente;

(c1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 327 (o 328) y 30, respectivamente;

(c2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 3 (o 10) y 30, respectivamente;

(c3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 17 (o 24) y 30, respectivamente;

(c4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 329 (o 330) y 30, respectivamente;

(d1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 331 (o 332) y 29, respectivamente;

(d2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 4 (o 11) y 29, respectivamente;

(d3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 18 (o 25) y 29, respectivamente;

(d4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 333 (o 334) y 29, respectivamente;

(e1.1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 32, respectivamente;

(e1.2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 33, respectivamente;

(e1.3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 31, respectivamente;

(e2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 5 (o 12) y 33, respectivamente;

(e3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 19 (o 26) y 33, respectivamente;

(e4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 337 (o 338) y 33, respectivamente;

(e5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 81 (o 91) y 33, respectivamente;

(e6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 101 (o 111) y 33, respectivamente;

(e7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 339 (o 340) y 33, respectivamente;

(f1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 341 (o 342) y 29, respectivamente;

(f2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 6 (o 13) y 29, respectivamente;

(f3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 20 (o 27) y 29, respectivamente;

(f4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 343 (o 344) y 29, respectivamente;

(g1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 345 (o 346) y 29, respectivamente;

(g2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 7 (o 43) y 30, respectivamente;

(g3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 21 (o 28) y 30, respectivamente; o

(g4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 347 (o 348) y 30, respectivamente;

en donde el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana.

Modalidad 8. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las modalidades 1-7, en donde el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, tiene una o más de las siguientes propiedades:

(1) unión a TIM3 humana soluble, por ejemplo, con una K_D de 10 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore;

(2) unión a TIM3 de mono cinomólogo soluble, por ejemplo, con una K_D de 100 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 100 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore;

(3) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 1 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 1 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo;

(4) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard;

(5) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 20 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 20 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo;

(6) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard;

(7) inducción o mejora de la activación de linfocitos T (por ejemplo, mediante bloqueo o reducción del efecto inhibidor de TIM3), como se demuestra mediante (i) el

aumento de la producción de IFN-γ en linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL) y/o (ii) la mejora en la proliferación de linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL);

(8) estimulación de la proliferación de los linfocitos T en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR);

(9) inhibición de la unión de fosfatidilserina a TIM3, por ejemplo, como se mide mediante el ensayo de bloqueo "en serie" de PS-hTIM3;

(10) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;

(11) unión a una de las siguientes regiones del dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 290): (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298); (c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298, respectivamente); y (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297);

(12) unión reducida a TIM3 humana, en donde uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre;

(13) competencia en cualquier dirección o en ambas direcciones para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo que

comprende los dominios VH y VL de cualquiera de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17 y TIM3.18;

(14) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368), según se determina mediante HDX-MS.

(15) interacción de las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos; numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)); y/o

(16) (a) unión reducida a TIM3 humana, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 y, opcionalmente, D104 y Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre; (b) unión a ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante HDX-MS, como se describe en los Ejemplos; y/o (c) competencia

o bloqueo cruzado con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3.

Modalidad 9. Una molécula biespecífica que comprende el anticuerpo de conformidad con cualquiera de las modalidades anteriores ligada a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión.

Modalidad 10. Un ácido nucleico que codifica la región variable de las cadenas pesada y/o ligera del anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las modalidades 1 a 8.

Modalidad 11. Una célula transformada con el ácido nucleico de conformidad con la modalidad 10.

Modalidad 12. Un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de conformidad con cualquiera de las modalidades 1 a 8 ligado a un agente.

Modalidad 13. Una composición que comprende el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado de conformidad con cualquiera de las modalidades 1 a 9 y 12, y un portador.

Modalidad 14. Un kit que comprende el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, o la molécula biespecífica o el inmunoconjugado de conformidad con cualquiera de las modalidades 1 a 9 y 12, e instrucciones de uso.

Modalidad 15. Un método para estimular, aumentar o

modular una respuesta inmunitaria en un sujeto que lo necesita, o para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado, de conformidad con cualquiera de las modalidades 1 a 9 y 12, en donde se estimula una respuesta de linfocitos T específica del antígeno, en donde se activa o se coestimula el linfocito T efector, en donde aumenta la producción de IFN-γ en un linfocito T, en donde aumenta la cantidad de linfocitos T, en donde se estimula la actividad de TIL, en donde se reduce el tamaño de un tumor en el sujeto, en donde se inhibe el crecimiento de un tumor en el sujeto, o cualquier combinación de los mismos, después de la administración.

Otras características y ventajas de la presente descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y los ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1A muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 167) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 34) de la región variable de la cadena pesada (VH) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 13A3. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 41), CDR2 (SEQ ID NO: 46) y CDR3 (SEQ ID NO: 53), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V, D y J.

La Figura 1B muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 193) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 60) de la región variable de la cadena ligera (VL) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 13A3. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 64), CDR2 (SEQ ID NO: 66) y CDR3 (SEQ ID NO: 68), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V y J.

La Figura 1C muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 167) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 34) de la región VH de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 13A3 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 274 y 269, respectivamente), y la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 193) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 60) de la región VL de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 13A3 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 273 y 268, respectivamente).

La Figura 2A muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 168) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 35) de la región variable de la cadena pesada (VH) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 8B9. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 42), CDR2 (SEQ ID NO: 47) y CDR3 (SEQ ID NO: 54), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V, D y J.

La Figura 2B muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 194) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 61) de la región variable de la cadena ligera (VL) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 8B9. Se delinean CDR1 (SEQ ID

NO: 64), CDR2 (SEQ ID NO: 66) y CDR3 (SEQ ID NO: 69), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V y J.

La Figura 2C muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 168) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 35) de la región VH de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 8B9 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 274 y 269, respectivamente), y la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 194) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 61) de la región VL de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 8B9 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 273 y 268, respectivamente).

La Figura 3A muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 169) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 36) de la región variable de la cadena pesada (VH) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 8C4. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 43), CDR2 (SEQ ID NO: 48) y CDR3 (SEQ ID NO: 55), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V, D y J.

La Figura 3B muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 194) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 61) de la región variable de la cadena ligera (VL) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 8C4. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 64), CDR2 (SEQ ID NO: 66) y CDR3 (SEQ ID NO: 69), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V y J.

La Figura 3C muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 169) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO:

36) de la región VH de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 8C4 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 274 y 269, respectivamente), y la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 194) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 61) de la región VL de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 8C4 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 273 y 268, respectivamente).

La Figura 4A muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 170) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 37) de la región variable de la cadena pesada (VH) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 17C3. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 44), CDR2 (SEQ ID NO: 49) y CDR3 (SEQ ID NO: 56), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V, D y J.

La Figura 4B muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 193) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 60) de la región variable de la cadena ligera (VL) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 17C3. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 64), CDR2 (SEQ ID NO: 66) y CDR3 (SEQ ID NO: 68), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V y J.

La Figura 4C muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 170) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 37) de la región VH de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 17C3 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 272 y 267, respectivamente), y la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 193) y la secuencia de aminoácidos

(SEQ ID NO: 60) de la región VL de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 17C3 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 273 y 268, respectivamente).

La Figura 5A muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 171) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 38) de la región variable de la cadena pesada (VH) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 9F6. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 45), CDR2 (SEQ ID NO: 50) y CDR3 (SEQ ID NO: 57), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V, D y J.

La Figura 5B muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 195) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 62) de la región variable de la cadena ligera (VL) madura de VK1 del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 9F6. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 65), CDR2 (SEQ ID NO: 67) y CDR3 (SEQ ID NO: 70), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V y J.

La Figura 5C muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 196) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 63) de la región variable de la cadena ligera (VL) madura de VK2 del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 9F6. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 64), CDR2 (SEQ ID NO: 66) y CDR3 (SEQ ID NO: 71), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V y J.

La Figura 5D muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 194) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 61) de la región variable de la cadena ligera (VL) madura de VK3 del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 9F6. Se delinean CDR1

(SEQ ID NO: 64), CDR2 (SEQ ID NO: 66) y CDR3 (SEQ ID NO: 69), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V y J.

La Figura 5E muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 171) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 38) de la región VH de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 9F6 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 275 y 270, respectivamente), y la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 195, 196 y 194-32, respectivamente) y las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 62, 63 y 61, respectivamente) de la región VL de la cadena ligera de VK1, VK2 y VK3 del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 9F6 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 276 y 271, respectivamente).

La Figura 6A muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 172) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 39) de la región variable de la cadena pesada (VH) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 3G4. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 45), CDR2 (SEQ ID NO: 51) y CDR3 (SEQ ID NO: 58), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V, D y J.

La Figura 6B muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 193) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 60) de la región variable de la cadena ligera (VL) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 3G4. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 64), CDR2 (SEQ ID NO: 66) y CDR3 (SEQ ID NO: 68), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V y J.

La Figura 6C muestra la secuencia de nucleótidos

(SEQ ID NO: 172) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 39) de la región VH de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 3G4 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 275 y 270, respectivamente), y la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 193) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 60) de la región VL de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 3G4 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 273 y 268, respectivamente).

La Figura 7A muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 173) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 40) de la región variable de la cadena pesada (VH) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 17C8. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 45), CDR2 (SEQ ID NO: 52) y CDR3 (SEQ ID NO: 59), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V, D y J.

La Figura 7B muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 194) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 61) de la región variable de la cadena ligera (VL) madura del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 17C8. Se delinean CDR1 (SEQ ID NO: 64), CDR2 (SEQ ID NO: 66) y CDR3 (SEQ ID NO: 69), y se indican las derivaciones de las líneas germinales V y J.

La Figura 7C muestra la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 173) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 40) de la región VH de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 17C8 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 275 y 270, respectivamente), y la secuencia de

nucleótidos (SEQ ID NO: 194) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 61) de la región VL de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-TIM3 17C8 con una secuencia de señal (SEQ ID NO: 273 y 268, respectivamente).

La Figura 8A muestra una alineación de secuencias de la región variable de la cadena pesada (VH) de los anticuerpos monoclonales 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8. Las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) se muestran en los recuadros.

La Figura 8B enumera los SEQ ID NO para las regiones VH, cada una de las CDR, y mutaciones de las mismas, de los anticuerpos.

La Figura 9A muestra una alineación de secuencias de la región variable de la cadena ligera (VL) de los anticuerpos monoclonales 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6_VK1, 9F6_VK2, 9F6_VK3, 3G4 y 17C8. Las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) se muestran en los recuadros.

La Figura 9B muestra los SEQ ID NO para las regiones VL y cada una de las CDR de los anticuerpos.

La Figura 10 muestra una alineación de secuencias de la cadena pesada (HC) de longitud completa madura del anticuerpo monoclonal TIM3.5 (13A3) y las variantes de ejemplo del mismo: TIM3.13 (D101E), TIM3.14 (P102V), TIM3.15 (P102Y), TIM3.16 (P102L), TIM3.17 (N60Q/P102Y), TIM3.18 (N60Q/D101E), TIM3.10 (N60Q), TIM3.11 (N60S) y TIM3.12

(N60A). Se subraya la región VH de cada una de las cadenas pesadas.

La Figura 11 muestra una alineación de secuencias de la HC de longitud completa madura del anticuerpo monoclonal 9F6 y una variante de ejemplo TIM3.7 (A108T) del mismo. Se subraya la región VH de cada cadena pesada.

La Figura 12 muestra una alineación de secuencias de la HC de longitud completa madura de 8B9 monoclonal y una variante de ejemplo TIM3.8 (S61P) del mismo. Se subraya la región VH de cada cadena pesada.

La Figura 13 enumera los SEQ ID NO de las cadenas ligeras y pesadas de longitud completa, las regiones variables y las CDR de anticuerpos derivados de hibridomas (13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8) y anticuerpos anti-TIM3 humana recombinantes (TIM3.2-TIM3.18). También se indica el isotipo de las cadenas ligeras y pesadas. "H.n." se refiere al nombre del hibridoma. Las cadenas pesadas y ligeras, a las que se hace referencia en la Figura 13, pueden derivar de sus elementos, por ejemplo, las regiones variables y constantes que se describen en la presente. Cuando un SEQ ID NO no aparece en una columna determinada en la segunda o tercera página de la tabla, se proporciona en esa columna en la página anterior o la página que precede a esta.

Las Figuras 14A y 14B muestran las curvas de unión y las EC_{50} de anticuerpos anti-TIM3 a células CHO

transfectadas con TIM-3 humana (Figura 14A) y linfocitos T humanos activados (Figura 14B).

Las Figuras 15A y 15B muestran las curvas de unión y las EC_{50} de anticuerpos anti-TIM3 a una línea celular CHO transfectada con TIM-3 de mono cinomólogo (Figura 15A) y linfocitos T de mono cinomólogo activados (Figura 15B).

La Figura 16 muestra la actividad anti-TIM3 (a diversas concentraciones de anticuerpo) para promover la producción de IFN-γ de leucocitos que infiltran tumores (TIL) en el carcinoma de células renales (RCC). Las 8 barras en cada anticuerpo representan diferentes concentraciones de anticuerpo, según se indica.

Las Figuras 17A y 17B muestran la actividad anti-TIM3 (a diversas concentraciones de anticuerpo) para promover la producción de IFN-γ de TIL de cáncer de pulmón (Figura 17A, ELISA de IFN-γ; Figura 17B, tinción de IFN-γ intracelular). En la Figura 17A, la barra individual para cada anticuerpo representa diferentes concentraciones de anticuerpo, según se indica. En la Figura 17B, el panel superior muestra linfocitos CD4+, y el panel inferior muestra linfocitos CD8+. El nivel de TIM3 se midió con 8B9 (eje x).

La Figura 18 muestra anticuerpos anti-TIM-3 (es decir, anticuerpos 13A3 y 3G4) para promover la secreción de IFN-γ de TIL aislados de diversos tejidos en presencia de células CHO-OKT3.

La Figura 19 muestra el bloqueo cruzado anti-TIM-3 de anticuerpos contra TIM-3 en linfocitos T humanos activados.

La Figura 20 muestra los residuos de aminoácidos necesarios para la unión de anticuerpos monoclonales anti-TIM3 13A3, 3G4, 17C3 y 8B9 a TIM3 humana. La secuencia de señal y los dominios transmembrana están subrayados.

Las Figuras 21A y 21B muestran algunos anticuerpos anti-TIM3 que bloquean la interacción entre TIM3 humana y liposoma PS. La Figura 21A muestra un diagrama esquemático de un ensayo de bloqueo "en serie" de fosfatidilserina (PS)-hTIM3. La Figura 21B muestra bloqueo de la unión de hTIM3-Fc a un liposoma PS mediante algunos anticuerpos anti-TIM3, como se mide mediante el ensayo de bloqueo "en serie" de PS-hTIM3 que se muestra en la Figura 21A.

La Figura 22 muestra un resumen de la actividad funcional de diversos anticuerpos anti-TIM3 (por ejemplo, TIM3.5, TIM3.4, TIM3.2, TIM3.9, 9F6, TIM3.8 y TIM3.6). Se proporcionan los datos para el ensayo de unión, el ensayo de linfocitos T, el ensayo de TIL y el ensayo de bloqueo de PS-TIM3.

La Figura 23 proporciona una lista de todos los números de SEQ ID con una descripción de las secuencias representadas mediante los números de SEQ ID.

Las Figuras 24A y 24B muestra la actividad

antitumoral de la administración combinada de anticuerpos anti-PD1 y anti-TIM3 en el modelo de ratón con tumor colorrectal CT26. La Figura 24A muestra el volumen tumoral en varios puntos temporales luego de la implantación del tumor en ratones (n=10/grupo) tratados con (i) IgG de control (panel superior izquierdo), (ii) anticuerpo anti-TIM3 RMT3-23 solo (panel superior derecho), (iii) anticuerpo anti-PD1 RMP1-14 solo (panel inferior izquierdo) y (iv) combinación de anticuerpo anti-TIM3 RMT3-23 y anticuerpo anti-PD1 RMP1-14 (panel inferior derecho). La Figura 24B muestra el volumen tumoral promedio como una función del tiempo (días luego de la implantación del tumor) en ratones tratados con (i) anticuerpo anti-TIM3 RMT3-23 solo, (ii) anticuerpo anti-TIM3 AbM solo, (iii) anticuerpo anti-PD1 RMP1-14 solo, (iv) combinación de anticuerpo anti-TIM3 RMT3-23 y anticuerpos anti-PD1 RMP1-14, (v) combinación de anticuerpo anti-TIM3 Ab M y anticuerpo anti-PD1 RMP1-14 y (vi) anticuerpo de control del isotipo.

La Figura 25 muestra la lista de péptidos comunes de hTIM-3 que se usaron para mapear los epítopos de los anticuerpos anti-TIM3 (13A3 y 3G4) usando espectrometría de masa de intercambio de hidrógeno/deuterio (HDX-MS). Cada barra indica un péptido péptico. Los residuos marcados con un círculo (es decir, N99, T145 y N172) indican los sitios de glucosilación.

La Figura 26 muestra las regiones de unión a TIM-3 humana de los anticuerpos anti-TIM3 (13A3 y 3G4) identificados usando HDX-MX. El panel superior muestra la región de unión del anticuerpo anti-TIM3 13A3. El panel inferior muestra la región de unión del anticuerpo anti-TIM3 3G4.

Las Figuras 27A y 27B muestran los resultados del análisis de Scatchard de TIM3.18.IgG1.3 para células CHO que expresan de manera ectópica TIM3 humana o de mono cinomólogo. La Figura 27A muestra una curva estándar de anticuerpo 125I-TIM3. La Figura 27B muestra la cantidad de anticuerpo TIM3.18.IgG1.3 unido a células CHO que expresan TIM humana (panel izquierdo) y de mono cinomólogo (panel derecho).

La Figura 28 muestra los resultados de un análisis de Scatchard de TIM3.18.IgG1.3 con respecto a linfocitos Th1 activados de dos donantes (paneles izquierdo y derecho).

Las Figuras 29A y 29B muestran que TIM3.18.IgG1.3 y TIM3.18.IgG1.3 Fab mejoraron la proliferación de linfocitos T Th1 en el ensayo de cocultivo de Th1 polarizados/CHO-OKT3 irradiadas. La Figura 29A muestra la proliferación de linfocitos Th1 observada con diversas concentraciones de TIM3.18.IgG1.3, 13A3 (“13A3-g4”) o sin anticuerpo o anticuerpos de control del isotipo (hIgG1.1 y hIgG4). La Figura 29B muestra la proliferación de linfocitos Th1 observada con diversas concentraciones de TIM3.18.IgG1.3 Fab

o sin anticuerpo o anticuerpo de control del isotipo IgG1.3.

La Figura 30 muestra que el anticuerpo anti-TIM3 TIM3.18.IgG1.3 mejoró la proliferación de linfocitos T Th1 en el ensayo de cocultivo de Th1 polarizados/CHO-OKT3-PD-L1 irradiadas en combinación con nivolumab.

La Figura 31 muestra que el anticuerpo anti-TIM3 TIM3.18.IgG1.3 mejoró la secreción de interferón-γ por parte de linfocitos que infiltran tumores (TIL) en carcinoma de células renales estimulados con células CHO-OKT3 irradiadas.

La Figura 32 muestra que el anticuerpo anti-TIM3 TIM3.18.IgG1.3 mejoró la secreción de interferón-γ por parte de TIL en cáncer de mama estimulados con células CHO-OKT3 irradiadas.

La Figura 33 muestra la expresión de CD163, CD206 y TIM3 en los macrófagos M0 que se usaron en un ensayo de AlloMLR (reacción mixta de linfocitos), cuyos resultados se muestran en la Figura 34.

La Figura 34 muestra la proliferación de células en un ensayo de AlloMLR realizado en presencia del anticuerpo anti-TIM3 TIM3.18.IgG1.3, de un control de isotipo o en ausencia del anticuerpo.

La Figura 35 es un diagrama de cinta de la estructura de un complejo TIM3:TIM3.18 Fab, según se determina mediante cristalografía. El fragmento Fab se muestra en gris claro, y TIM3 se muestra en gris oscuro.

La Figura 36 muestra la estructura de un complejo TIM3:TIM3.18 Fab, según se determina mediante cristalografía. El fragmento Fab se muestra como un diagrama de cinta. TIM3 se muestra en una representación de superficie blanca, en donde los residuos en contacto con Fab se muestran en gris oscuro.

La Figura 37 es un diagrama del ensayo que se usó para medir la internalización potencial mediante anticuerpos anti-TIM3.

La Figura 38 muestra que el anticuerpo anti-TIM3 13A3 (panel izquierdo inferior) y determinadas variantes del mismo (D101E – panel izquierdo superior; N60Q – panel derecho superior) no desencadenan la internalización mediada por receptores (es decir, TIM3).

Las Figuras 39A y 39B muestran un diagrama de cinta que ilustra los epítopos de los anticuerpos anti-TIM3 13A3 (Figura 39A) y 3G4 (Figura 39B). Las secuencias de aminoácidos de los epítopos para cada uno de los anticuerpos se proporcionan debajo del diagrama de cinta. Los distintos patrones identifican las regiones específicas de los anticuerpos anti-TIM3 que corresponden a los epítopos específicos.

Descripción Detallada de la Invención

A fin de comprender mejor la presente descripción, primero se definen ciertos términos. Las definiciones

adicionales se indican a lo largo de la descripción detallada.

Cabe destacar que la expresión "un" o "una" entidad se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, se entiende que "una secuencia de nucleótidos" representa una o más secuencias de nucleótidos. Como tales, el término "un" (o "una") y las expresiones "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar de manera indistinta en la presente.

Además, "y/o", cuando se usa en la presente, debe interpretarse como la descripción específica de cada una de las dos características o los dos componentes con o sin el otro. Por lo tanto, la expresión "y/o", como se usa en una frase tal como "A y/o B" en la presente, incluye "A y B", "A o B", "A" (solo) y "B" (solo). Del mismo modo, la expresión "y/o", como se usa en una frase tal como "A, B y/o C" abarca cada uno de los siguientes aspectos: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; A (solo); B (solo); y C (solo).

Se entiende que, siempre que se describan aspectos en la presente con la expresión "que comprende", también se proporcionan aspectos de otro modo análogos descritos en términos de "que consiste en" y/o "que consiste esencialmente en".

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente

tienen el mismo significado que le otorga habitualmente una persona de habilidad en la técnica a quien se refiere esta invención. Por ejemplo, el Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2a ed., 2002, CRC Press; el Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3.a ed., 1999, Academic Press; y el Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, revisado, 2000, Oxford University Press, proporcionan a una persona de habilidad en la técnica un diccionario general con muchos de los términos que se usan en la presente descripción.

Las unidades, los prefijos y los símbolos se indican en la forma aceptada por el Système International de Unites (SI). Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. A menos que se indique lo contrario, las secuencias de nucleótidos se escriben de izquierda a derecha en dirección 5' a 3'. Las secuencias de aminoácidos se escriben de izquierda a derecha orientadas de amino a carboxi. Los títulos que se proporcionan en la presente no limitan los diversos aspectos de la descripción, que se pueden obtener por referencia a la presente descripción en su totalidad. En consecuencia, los términos que se definen a continuación se definen en mayor detalle por referencia a la presente descripción en su totalidad.

La expresión “aproximadamente” se usa en la presente con el sentido de aproximadamente, apenas, cerca de

o en las regiones de. Cuando la expresión “aproximadamente” se usa junto con un intervalo numérico, modifica el intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, la expresión “aproximadamente” puede modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una varianza de, por ejemplo, 10 %, hacia arriba o hacia abajo (mayor o menor).

La expresión “proteína 3 que contiene el dominio de la mucina e inmunoglobulina de los linfocitos T” o “TIM3”, como se usa en la presente, se refiere a un receptor que es un miembro de la familia de proteínas de dominio de la mucina e inmunoglobulina de los linfocitos T (TIM). El ligando primario para TIM3 incluye fosfatidilserina (TIM3-L). TIM3 también se denomina receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2), receptor 3 de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T, TIM-3, TIMD3, TIMD-3, molécula 3 de lesión renal, KIM-3 y CD366. El término “TIM3” incluye cualquier variante o isoforma de TIM3 que las células expresen naturalmente. En consecuencia, los anticuerpos descritos en la presente pueden reaccionar de manera cruzada con TIM3 de especies que no sean la humana (por ejemplo, TIM3 de mono cinomólogo). De manera alternativa, los anticuerpos pueden ser específicos para TIM3 humana y no presentar reactividad cruzada con otras especies. TIM3 o cualquier variante o

isoforma de esta, puede aislarse de células o tejidos que las expresan naturalmente o producirse en forma recombinante usando técnicas conocidas en el estado de la técnica y/o aquellas descritas en la presente.

Se pudieron identificar dos isoformas de TIM3 humana. La isoforma 1 (No. de acceso NP_116171; SEQ ID NO: 286) consiste en 301 aminoácidos y representa la secuencia canónica. La isoforma 2 (No. de acceso AAH20843; SEQ ID NO: 287) consiste en 142 aminoácidos y es soluble. Carece de los residuos de aminoácidos 143-301, que codifican el dominio transmembrana, el dominio citoplasmático y parte del dominio extracelular de TIM3. Los residuos de aminoácidos 132-142 también difieren de la secuencia canónica descrita anteriormente.

A continuación se encuentran las secuencias de aminoácidos de las dos isoformas de TIM3 humana conocidas.

(A) Isoforma 1 de TIM3 humana (No. de acceso NP_116171; SEQ ID NO: 286; codificada por la secuencia de nucleótidos que tiene el No. de acceso NM_032782.4; SEQ ID NO: 288; Figura 20):

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPV
CWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRI
QIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINL
TQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKI
QNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEVEEPNEYYCYVSSRQQPSQPLG

CRFAMP

(B) Isoforma 2 de TIM3 humana (No. de acceso AAH20843; SEQ ID NO: 287; codificada por la secuencia de nucleótidos que tiene el No. de acceso BC020843.1; SEQ ID NO: 289):

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPV CWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRI QIPGIMNDEKFNLKLVIKPGEWTFACHLYE

La secuencia de señal de las isoformas 1 y 2 corresponde a los aminoácidos 1-21 (subrayados). Por lo tanto, las isoformas 1 y 2 maduras consisten en los aminoácidos 22 a 301 o 142, respectivamente. El dominio extracelular de TIM3 humana madura consiste en los aminoácidos 22-202 de SEQ ID NO: 286 y tiene la secuencia de aminoácidos:

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDE RDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAK VTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRD SGATIRIG (SEQ ID NO: 290).

La proteína TIM3 de mono cinomólogo consiste en la siguiente secuencia de aminoácidos (que incluye la secuencia de señal):

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYIAEVGQNAYLPCSYTPAPPGNLVPV CWGKGACPVFDCSNVVLRTENRDVNDRTSGRYWLKGDFHKGDVSLTIENVTLADSGVYCCR IQIPGIMNDEKHNLKLVVIKPAKVTPAPTLQRDLTSAFPRMLTTGEHGPAETQTPGSLPDV

NLTQIFTLTNELRDSGATIRTAIYIAAGISAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKTQNLSLIS
LANIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEEDVYEVEEPNEYYCYVSSGQQPSQPLGCRFAMP
(SEQ ID NO: 360)

En una modalidad, el término "anticuerpo" se refiere a una proteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por puentes disulfuro. Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de la cadena pesada (que se abrevia en la presente como VH) y una región constante de la cadena pesada (que se abrevia en la presente como CH). En determinados anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos IgG naturales, la región constante de la cadena pesada está compuesta por una bisagra y tres dominios, CH1, CH2 y CH3. En determinados anticuerpos, por ejemplo, en anticuerpos IgG naturales, cada cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera (abreviada en la presente como VL) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio (abreviada en la presente como CL). Las regiones VH y VL también se pueden subdividir en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones más conservadas, denominadas regiones de marco (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el terminal amino hasta el C-terminalarboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Las regiones variables de las cadenas ligera y pesada contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a los tejidos hospederos o factores, incluso varias células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema complementario clásico. Una cadena pesada puede tener o no lisina C-terminal. A menos que se especifique lo contrario en la presente, los aminoácidos en las regiones variables se enumeran utilizando el sistema de numeración Kabat, y aquellos en las regiones constantes se enumeran usando el sistema EU.

Un "anticuerpo IgG", por ejemplo, un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4 humano, como se usa en la presente tiene, en algunas modalidades, la estructura de un anticuerpo IgG natural, es decir, tiene la misma cantidad de cadenas pesadas y ligeras y puentes disulfuro que un anticuerpo IgG natural de la misma subclase. Por ejemplo, un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 anti-TIM3 consiste en dos cadenas pesadas (HC) y dos cadenas ligeras (LC), en donde las dos cadenas pesadas y las dos cadenas ligeras están ligadas con la misma cantidad y ubicación de puentes disulfuro que se originan en los anticuerpos IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4 naturales, respectivamente (a menos que el anticuerpo se haya mutado para modificar los puentes disulfuro).

En general, los anticuerpos se unen específicamente a su antígeno cognado con alta afinidad, lo cual se refleja mediante una constante de disociación (K_D) de 10^{-5} a 10^{-11} M o menos. En general, se considera que cualquier K_D mayor de aproximadamente 10^{-4} M indica una unión no específica. Como se usa en la presente, un anticuerpo que "se une específicamente" a un antígeno se refiere a un anticuerpo que se une al antígeno y los antígenos sustancialmente idénticos con alta afinidad, lo que implica tener una K_D de 10^{-7} M o menos, 10^{-8} M o menos, 5 x 10^{-9} M o menos, o de 10^{-8} M a 10^{-10} M o menos, pero no se une con alta afinidad a antígenos no relacionados. Un antígeno es "sustancialmente idéntico" a un antígeno determinado si presenta un alto grado de identidad de secuencia con el antígeno determinado, por ejemplo, si presenta al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 % o al menos 99 % de identidad de secuencia con la secuencia del antígeno determinado. A modo de ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a una TIM3 humana puede tener también, en algunos casos, actividad cruzada con antígenos de TIM3 de determinadas especies de primates (por ejemplo, TIM3 de mono cinomólogo), pero no puede reaccionar de manera cruzada con antígenos de TIM3 de otras especies o con un antígeno que no sea de TIM3.

Una inmunoglobulina puede ser de cualquiera de los isotipos comúnmente conocidos, que incluyen, entre otros,

IgA, IgA secretora, IgG e IgM. El isotipo IgG se divide en subclases en determinadas especies: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 en seres humanos, e IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3 en ratones. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente son del subtipo IgG1. Las inmunoglobulinas, por ejemplo, IgG1, existen en varios alotipos, que se diferencian entre sí en algunos aminoácidos, como máximo. "Anticuerpo" incluye, a modo de ejemplo, anticuerpos naturales y no naturales; anticuerpos monoclonales y policlonales; anticuerpos quiméricos y humanizados; anticuerpos humanos y no humanos y anticuerpos completamente sintéticos.

Como se usa en la presente, la expresión "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, TIM3 humana). Se ha demostrado que la función de unión al antígeno de un anticuerpo se puede llevar a cabo mediante fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de fragmentos de unión que abarca el término "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente, incluyen (i) un fragmento Fab (fragmento de escisión con papaína) o un fragmento monovalente similar que consiste en los dominios V_L, V_H, LC y CH1; (ii) un fragmento $F(ab')_2$ (fragmento de escisión con pepsina) o un fragmento bivalente similar que comprende dos

fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios V_H y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios V_L y V_H de un único brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward *et al.*, (1989) Nature 341:544-546), que consiste en un dominio V_H; (vi) una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada y (vii) una combinación de dos o más CDR aisladas que, opcionalmente, se pueden unir mediante un ligador sintético. Además, si bien los dos dominios del fragmento Fv, V_L y V_H, son codificados por genes diferentes, se pueden unir, usando métodos recombinantes, mediante un ligador sintético que permite obtenerlos como una cadena proteica simple en donde las regiones V_L y V_H se aparean para formar moléculas monovalentes conocidas como Fv de cadena única (scFv); véase, por ejemplo, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; y Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883). La expresión "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo también abarca tales anticuerpos de cadenas únicas. Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen mediante técnicas convencionales conocidas por las personas de habilidad en la técnica, y los fragmentos se analizan para determinar la utilidad de la misma manera que con los anticuerpos intactos. Las porciones de unión al antígeno se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante o mediante escisión enzimática o química de

inmunoglobulinas intactas.

Un anticuerpo “biespecífico” o “bifuncional” es un anticuerpo híbrido artificial que tiene dos pares de cadenas pesadas/ligeras diferentes y dos sitios de unión diferentes. Los anticuerpos biespecíficos se pueden producir mediante diversos métodos que incluyen la fusión de hibridomas o la unión de fragmentos Fab'. Véase, por ejemplo, Songsivilai & Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321 (1990); Kostelny *et al.*, J. Immunol. 148, 1547-1553 (1992).

Como se usa en la presente, la expresión “anticuerpo monoclonal” se refiere a un anticuerpo de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son sustancialmente similares y se unen a los mismos epítopos (por ejemplo, los anticuerpos muestran una afinidad y especificidad de unión simple), excepto por las posibles variantes que pueden surgir durante la producción del anticuerpo monoclonal, en donde, generalmente, tales variantes se presentan en cantidades menores. El modificador “monoclonal” indica el carácter del anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, y no debe interpretarse que requiere la producción del anticuerpo mediante ningún método particular. La expresión “anticuerpo monoclonal humano” se refiere a un anticuerpo de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos que

muestra una afinidad y especificidad de unión simple y que tiene regiones variables y regiones constantes opcionales derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En una modalidad, los anticuerpos monoclonales humanos se producen mediante un hibridoma que incluye un linfocito B obtenido de un animal no humano transgénico, por ejemplo, un ratón transgénico, que tiene un genoma que comprende un transgén de la cadena pesada humana y un transgén de la cadena ligera fusionado a una célula inmortalizada.

Como se usa en la presente, la expresión "anticuerpo humano recombinante" incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como (a) anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico o transcromosómico para los genes de inmunoglobulina humanos o un hibridoma preparados de los mismos, (b) anticuerpos aislados de una célula hospedera transformada para expresar el anticuerpo, por ejemplo, de un transfectoma, (c) anticuerpos aislados de una colección de anticuerpos humanos combinatoria recombinante, y (d) anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por otros medios que incluyen el empalme de secuencias génicas de inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Tales anticuerpos humanos recombinantes comprenden regiones variables y constantes que

utilizan secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana particulares y están codificados por los genes de la línea germinal, pero incluyen redisposiciones y mutaciones posteriores que se producen, por ejemplo, durante la maduración del anticuerpo. Como se conoce en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, Lonberg (2005) Nature Biotech. 23(9): 1117-1125), la región variable contiene el dominio de unión al antígeno, que está codificado por diversos genes que se redisponen para formar un anticuerpo específico para un antígeno exógeno. Además de la redisposición, la región variable también se puede modificar mediante cambios múltiples de aminoácidos simples (denominados mutación somática o hipermutación) para aumentar la afinidad del anticuerpo al antígeno exógeno. La región constante cambiará en respuesta adicional a un antígeno (es decir, cambio de isotipo). Por lo tanto, las moléculas de ácido nucleico redispuestas y sometidas a mutación somática que codifican los polipéptidos de inmunoglobulina de la cadena ligera y la cadena pesada en respuesta a un antígeno no pueden tener identidad de secuencia con las moléculas de ácido nucleico originales, pero, en su lugar, serán sustancialmente idénticas o similares (es decir, tendrán al menos 80 % de identidad).

Un anticuerpo “humano” (HuMAb, por sus siglas en inglés) se refiere a un anticuerpo que tiene regiones

variables en donde las regiones marco y CDR se derivan de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Asimismo, si el anticuerpo contiene una región constante, esta también deriva de las secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas al azar, mutagénesis específica de sitio *in vitro* o mutación somática *in vivo*). Sin embargo, como se usa en la presente, la expresión "anticuerpo humano" no incluye anticuerpos en donde las secuencias de CDR que derivan de la línea germinal de otras especies de mamíferos, como ratón, se injertaron en secuencias de marco humanas. Las expresiones anticuerpos "humanos" y anticuerpos "completamente humanos" se usan como sinónimos.

Un anticuerpo "humanizado" se refiere a un anticuerpo en donde algunos, todos o la mayor parte de los aminoácidos fuera de los dominios CDR de un anticuerpo no humano se reemplazan por los aminoácidos correspondientes que derivan de inmunoglobulinas humanas. En una modalidad de una forma humanizada de un anticuerpo, algunos, todos o la mayor parte de los aminoácidos fuera de los dominios CDR se reemplazaron por aminoácidos de inmunoglobulinas humanas, mientras que algunos, todos o la mayor parte de los

aminoácidos dentro de una o más regiones CDR permanecen sin cambios. Se permiten pequeñas adiciones, supresiones, inserciones, sustituciones o modificaciones de aminoácidos, siempre que no anulen la capacidad del anticuerpo de unirse a un antígeno en particular. Un anticuerpo "humanizado" retiene una especificidad antigénica similar a aquella del anticuerpo original.

Un "anticuerpo quimérico" se refiere a un anticuerpo en donde las regiones variables se derivan de una especie y las regiones constantes se derivan de otra especie, tal como un anticuerpo en donde las regiones variables se derivan de un anticuerpo de ratón y las regiones constantes se derivan de un anticuerpo humano.

Como se usa en la presente, "isotipo" se refiere a la clase de anticuerpo (por ejemplo, los anticuerpos IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgAl, IgA2, IgD e IgE) que es codificado por los genes de la región constante de la cadena pesada.

"Alotipo" se refiere a las variantes naturales dentro de un grupo de isotipo específico, cuyas variantes difieren en algunos aminoácidos (véase, por ejemplo, Jefferis *et al*. (2009) mAbs 1:1). Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente pueden ser de cualquier alotipo. Como se usa en la presente, los anticuerpos denominados isotipo "IgG1f", "IgG1.1f" o "IgG1.3f" son anticuerpos IgG1, IgG1.1 no efector

e IgG1.3 no efector, respectivamente, del alotipo "f", es decir, tienen 214R, 356E y 358M de conformidad con el índice EU como en Kabat, como se muestra, por ejemplo, en la SEQ ID NO: 3.

Las frases "un anticuerpo que reconoce un antígeno" y "un anticuerpo específico para un antígeno" se usan en la presente de manera indistinta con la frase "un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno".

Un "anticuerpo aislado", como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo que es sustancialmente libre de material celular y otras proteínas.

Como se usa en la presente, un anticuerpo que "inhibe la unión de TIM3-L a TIM3" se refiere a un anticuerpo que inhibe la unión de TIM3 a su ligando, por ejemplo, fosfatidilserina, por ejemplo, en ensayos de unión usando células CHO transfectadas con TIM3 humana o linfocitos T activados que expresan TIM3, con una EC_{50} de aproximadamente 1 µg/ml o menos, tal como aproximadamente 0.9 µg/ml o menos, aproximadamente 0.85 µg/ml o menos, aproximadamente 0.8 µg/ml o menos, aproximadamente 0.75 µg/ml o menos, aproximadamente 0.7 µg/ml o menos, aproximadamente 0.65 µg/ml o menos, aproximadamente 0.6 µg/ml o menos, aproximadamente 0.55 µg/ml o menos, aproximadamente 0.5 µg/ml o menos, aproximadamente 0.45 µg/ml o menos, aproximadamente 0.4 µg/ml o menos, aproximadamente 0.35 µg/ml o menos, aproximadamente 0.3 µg/ml

o menos, aproximadamente 0.25 µg/ml o menos, aproximadamente 0.2 µg/ml o menos, aproximadamente 0.15 µg/ml o menos, aproximadamente 0.1 µg/ml o menos, o aproximadamente 0.05 µg/ml o menos, en métodos reconocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, los ensayos de unión basados en FACS descritos en la presente.

Una "función efectora" se refiere a la interacción de una región Fc del anticuerpo con un receptor Fc o ligando, o un episodio bioquímico como resultado de esta. Los ejemplos de "funciones efectoras" incluyen unión a C1q, citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), unión al receptor Fc, funciones efectoras mediadas por FcγR, tales como ADCC y fagocitosis celular dependiente de anticuerpo (ADCP) y regulación descendente de un receptor de la superficie celular (por ejemplo, receptor de linfocitos B; BCR). En general, estas funciones efectoras requieren que la región Fc se combine con un dominio de unión (por ejemplo, un dominio variable del anticuerpo).

Un "receptor de Fc" o "FcR" es un receptor que se une a la región Fc de una inmunoglobulina. Los FcR que se unen a un anticuerpo IgG comprenden receptores de la familia de FcγR, que incluyen variantes alélicas y, de manera alternativa, las formas empalmadas de estos receptores. La familia de FcγR consiste en tres receptores de activación (FcγRI, FcγRIII, y FcγRIV en ratones; FcγRIA, FcγRIIA y

FcγRIIIA en seres humanos) y uno de inhibición (FcγRIIB). En el estado de la técnica, se conocen diversas propiedades de FcγR humanos. La mayor parte de los tipos de células efectoras innatas coexpresa uno o más de los FcγR de activación y los FcγRIIB de inhibición, mientras que las células naturales asesinas (NK) expresan de manera selectiva un receptor Fc de activación (FcγRIII en ratones y FcγRIIIA en humanos), pero no el FcγRIIB de inhibición en ratones y seres humanos. IgG1 humana se une a la mayor parte de los receptores de Fc humanos y se considera equivalente a IgG2a murina con respecto a los tipos de receptores de Fc de activación a los que se une.

Una "región Fc" (región fragmento cristalizable) o "dominio Fc" o "Fc" se refiere a la región C-terminal de la cadena pesada de un anticuerpo que media la unión de la inmunoglobulina a factores o tejidos hospederos, lo que incluye la unión a receptores de Fc ubicados en diferentes células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) o al primer componente (C1q) del sistema de complementos clásico. Por lo tanto, una región Fc comprende la región constante de un anticuerpo, sin incluir el primer dominio de la región constante de inmunoglobulina (por ejemplo, CH1 o CL). En isotipos de anticuerpos IgG, IgA y IgD, la región Fc comprende dos fragmentos de proteína idénticos, derivados del segundo dominio constante (CH2) y el

tercer dominio constante (CH3) de las dos cadenas pesadas del anticuerpo; las regiones Fc de IgM y IgE comprenden tres dominios constantes de la cadena pesada (dominios CH 2-4) en cada cadena de polipéptidos. Para IgG, la región Fc comprende los dominios de inmunoglobulina CH2 y CH3 y la bisagra entre los dominios CH2 y CH3. Si bien la definición de los límites de la región Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina puede variar, como se define en la presente, la región Fc de la cadena pesada de IgG humana se define desde un residuo de aminoácidos D221 para IgG1, V222 para IgG2, L221 para IgG3 y P224 para IgG4 hasta el C-terminalarboxi de la cadena pesada, en donde la numeración se realiza de conformidad con el índice EU como en Kabat. El dominio CH2 de la región Fc de IgG humana se extiende desde el aminoácido 237 hasta el aminoácido 340, y el dominio CH3 está ubicado en el lado C-terminal de un dominio CH2 en una región Fc, es decir, se extiende desde el aminoácido 341 hasta el aminoácido 447 o 446 (si el residuo de lisina C-terminal está ausente) o 445 (si los residuos de lisina y glicina C-terminal están ausentes) de una IgG. Como se usa en la presente, la región Fc puede ser una Fc de secuencia nativa, lo que incluye cualquier variante alotípica, o una Fc variante (por ejemplo, una Fc no natural). Fc también se puede referir a esta región aislada o en el contexto de un polipéptido que comprende Fc, tal como una “proteína de unión que comprende una región Fc”,

también denominada "proteína de fusión Fc" (por ejemplo, un anticuerpo o inmunoadhesión).

Una "región Fc de la secuencia nativa" o "Fc de la secuencia nativa" comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia de aminoácidos de una región Fc natural. Las regiones Fc humanas de secuencia nativa incluyen una región Fc de IgG1 humana de secuencia nativa; región Fc de IgG2 humana de secuencia nativa; región Fc de IgG3 humana de secuencia nativa; y región Fc de IgG4 humana de secuencia nativa, además de las variantes naturales de estas. La Fc de secuencia nativa incluye los diversos alotipos de Fc (véase, por ejemplo, Jefferis *et al*. (2009) mAbs 1: 1).

Las expresiones "epítopo" o "determinante antigénico" se refieren a un sitio en un antígeno (por ejemplo, TIM3) al que una inmunoglobulina o un anticuerpo se unen específicamente, por ejemplo, como se define en el método específico utilizado para identificarlo. Los epítopos se pueden formar de aminoácidos contiguos (en general, un epítopo lineal) o aminoácidos no contiguos yuxtapuestos mediante el plegamiento terciario de una proteína (en general, un epítopo conformacional). En general, pero no siempre, los epítopos formados de aminoácidos contiguos quedan retenidos en la exposición a solventes desnaturalizantes, mientras que los epítopos formados mediante el plegamiento terciario, por lo general, se pierden

en el tratamiento con solventes desnaturalizantes. En general, un epítopo incluye al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos en una conformación espacial única. Los métodos para determinar qué epítopos están unidos por un anticuerpo determinado (es decir, mapeo de epítopos) son conocidos en el estado de la técnica e incluyen, por ejemplo, ensayos de inmunotransferencia e inmunoprecipitación, en donde los péptidos superpuestos o contiguos (por ejemplo, de TIM3) se evalúan para determinar su reactividad con un anticuerpo determinado (por ejemplo, el anticuerpo anti-TIM3). Los métodos para determinar la conformación espacial de los epítopos incluyen técnicas en el estado de la técnica y las descritas en la presente, por ejemplo, cristalografía de rayos X, análisis de mutación de antígeno, resonancia magnética nuclear bidimensional y HDX-MS (véase, por ejemplo, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)).

La expresión "mapeo de epítopos" se refiere al proceso de identificación de los determinantes moleculares para el reconocimiento anticuerpo-antígeno.

La expresión "se unen al mismo epítopo" en referencia a dos o más anticuerpos significa que los anticuerpos se unen al mismo segmento de residuos de aminoácidos, como se determina mediante un método determinado. Las técnicas para determinar si los anticuerpos

se unen al "mismo epítopo en TIM3" con los anticuerpos descritos en la presente incluyen, por ejemplo, métodos de mapeo de epítopos, tales como análisis de rayos X de cristales de complejos antígeno:anticuerpo, que proporciona la resolución atómica del epítopo, y espectrometría de masa de intercambio de hidrógeno/deuterio (HDX-MS). Otros métodos controlan la unión del anticuerpo a los fragmentos de antígeno o variaciones mutadas del antígeno en donde la pérdida de la unión debido a una modificación de un residuo de aminoácido dentro de la secuencia de antígenos es considerada a menudo como un indicador de un componente de epítopo. Asimismo, también se pueden usar métodos computacionales combinatorios para el mapeo de epítopos. Estos métodos dependen de la capacidad del anticuerpo de interés para aislar según afinidad péptidos cortos específicos de colecciones de péptidos de expresión en fago combinatorias. Se prevé que los anticuerpos que tienen las mismas VH y VL o las mismas secuencias de CDR1, 2 y 3 se fijen al mismo epítopo.

Los anticuerpos que "compiten con otro anticuerpo para unirse a un objetivo" se refieren a los anticuerpos que inhiben (parcial o completamente) la unión del otro anticuerpo al objetivo. Se puede determinar si dos anticuerpos compiten entre sí para unirse a un objetivo, es decir, si un anticuerpo inhibe la unión del otro anticuerpo a

un objetivo, y en qué medida lo hace, usando los experimentos de competencia conocidos, por ejemplo, análisis de resonancia de plasmones superficiales (SPR) BIACORE™. En algunas modalidades, un anticuerpo compite con otro anticuerpo e inhibe la unión del mismo a un objetivo en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 %. El nivel de inhibición o competencia puede variar según qué anticuerpo sea el "anticuerpo de bloqueo" (es decir, el anticuerpo de reacción en frío que se incuba primero con el objetivo). Los ensayos de competencia se pueden realizar como se describe, por ejemplo, en Ed Harlow y David Lane, Cold Spring Harb; 2006; doi: 10.1101/pdb.prot4277 o en el capítulo 11 de "Using Antibodies", de Ed Harlow y David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA, 1999. Dos anticuerpos "compiten de manera cruzada" cuando los anticuerpos se bloquean entre sí en ambas direcciones en al menos 50 %, es decir, independientemente de cuál de los anticuerpos entre en contacto primero con el antígeno en el experimento de competencia.

Los ensayos de unión competitiva para determinar si los dos anticuerpos compiten o compiten de manera cruzada por la unión incluyen: competencia por la unión a linfocitos T que expresan TIM3, por ejemplo, mediante citometría de flujo, tal como se describe en los Ejemplos. Otros métodos incluyen: SPR (por ejemplo, BIACORE®), radioinmunoensayo (RIA) directo

o indirecto en fase sólida, inmunoensayo enzimático (EIA) directo o indirecto en fase sólida, ensayo de competencia tipo sándwich (véase Stahli *et al*., Methods in Enzymology 9:242 (1983)); EIA de biotina-avidina directo en fase sólida (véase Kirkland *et al*., J. Immunol. 137:3614 (1986)); ensayo con etiqueta directo en fase sólida, ensayo tipo sándwich con etiqueta directo en fase sólida (véase Harlow y Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988)); RIA con etiqueta directo en fase sólida, usando una etiqueta I-125 (véase Morel *et al*., Mol. Immunol. 25(1):7 (1988)); EIA de biotina-avidina directo en fase sólida (Cheung *et al*., Virology 176:546 (1990)); y RIA directo con etiqueta. (Moldenhauer *et al*., Scand. J. Immunol. 32:77 (1990)).

Como se usa en la presente, las expresiones "unión específica", "unión selectiva", "se une de manera selectiva" y "se une específicamente" se refieren a la unión del anticuerpo a un epítopo en un antígeno predeterminado. En general, el anticuerpo (i) se une con una constante de disociación de equilibrio (K_D) de, aproximadamente, menos de 10^{-7} M, tal como aproximadamente menos de 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M o incluso menor cuando se determina mediante, por ejemplo, resonancia de plasmones superficiales (SPR) en un instrumento BIACORE® 2000 usando el antígeno predeterminado, por ejemplo, TIM3 humana recombinante como analito y el anticuerpo como

ligando, o mediante el análisis de Scatchard de la unión del anticuerpo a células que expresan antígenos, y (ii) se une al antígeno predeterminado con una afinidad que es al menos dos veces mayor que su afinidad para unirse a un antígeno no específico (por ejemplo, BSA, caseína) diferente del antígeno predeterminado o un antígeno similar. En consecuencia, un anticuerpo que "se une específicamente a TIM3 humana" se refiere a un anticuerpo que se une a TIM3 humana soluble o unido a células con una K_D de 10^{-7} M o menos, tal como, aproximadamente, menos de 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M o incluso menos. Un anticuerpo que "reacciona de manera cruzada con TIM3 de mono cinomólogo" se refiere a un anticuerpo que se une a TIM3 de mono cinomólogo con una K_D de 10^{-7} M o menos, tal como aproximadamente menos de 10^{-8} M, 10^{-9} M o 10^{-10} M, o incluso menos. En algunas modalidades, los anticuerpos que no reaccionan de manera cruzada con TIM3 de una especie no humana presentan una unión esencialmente indetectable en comparación con estas proteínas en ensayos de unión estándar.

Como se usan en la presente, los términos "k_{asoc}" o "k_a" se refieren a la constante de asociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular, mientras que los términos "K_{dis}" o "K_d" se refieren a la constante de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. Como se usa en la presente, el término "K_D" se refiere a la constante de disociación que se obtiene de la

relación entre k_d y k_a (es decir, k_d/k_a) y se expresa como una concentración molar (M). Los valores K_D de los anticuerpos se pueden determinar usando métodos establecidos en el estado de la técnica. Los métodos disponibles para determinar la K_D de un anticuerpo incluyen la resonancia de plasmones superficiales, un sistema biosensor, tal como un sistema de BIACORE® o citometría de flujo y análisis de Scatchard.

Como se usa en la presente, la expresión "alta afinidad" para un anticuerpo IgG se refiere a un anticuerpo que tiene una K_D de 10^{-8} M o menos, de 10^{-9} M o menos, o de 10^{-10} M o menos para un antígeno objetivo. Sin embargo, la unión de "alta afinidad" puede variar para otros isotipos de anticuerpos. Por ejemplo, la unión de "alta afinidad" para un isotipo IgM se refiere a un anticuerpo que tiene una K_D de 10^{-10} M o menos, o de 10^{-8} M o menos.

El término "EC_{50}", en el contexto de un ensayo *in vitro* o *in vivo* usando un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, se refiere a la concentración de un anticuerpo o una porción de unión al antígeno del mismo que induce una respuesta que representa el 50 % de la respuesta máxima, es decir, un valor intermedio entre la respuesta máxima y el valor inicial.

El término "natural", como se usa en la presente en referencia a un objeto, se refiere al hecho de que un objeto se puede encontrar en la naturaleza. Por ejemplo, una

secuencia de polipéptidos o polinucleótidos presente en un organismo (que incluye virus) que se puede aislar de una fuente en la naturaleza y que no fue modificada de manera intencional por el hombre en el laboratorio es natural.

Un "polipéptido" se refiere a una cadena que comprende al menos dos residuos de aminoácidos ligados consecutivamente, sin límite superior en la longitud de la cadena. Uno o más residuos de aminoácidos en la proteína pueden contener una modificación, tal como, entre otras, glucosilación, fosforilación o formación de puentes disulfuro. Una "proteína" puede comprender uno o más polipéptidos.

La expresión "molécula de ácido nucleico", como se usa en la presente, incluye moléculas de ADN y moléculas de ARN. Una molécula de ácido nucleico puede ser de una sola cadena o cadena doble, y puede ser cADN.

La expresión "sustituciones de aminoácidos conservadoras" se refiere a sustituciones de un residuo de aminoácido con un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares se definieron en el estado de la técnica. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin

carga (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína, triptófano), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina), cadenas laterales ramificadas beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). En algunas modalidades, un residuo de aminoácido no esencial previsto en un anticuerpo anti-TIM3 se reemplaza por otro residuo de aminoácido de la misma familia de cadenas laterales. Los métodos para identificar sustituciones conservadoras de nucleótidos y aminoácidos que no eliminan la unión al antígeno son conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, Brummell *et al*., *Biochem.* 32: 1180-1187 (1993); Kobayashi *et al*. *Protein Eng.* 12(10):879-884 (1999); y Burks *et al*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417 (1997)).

Para los ácidos nucleicos, la expresión "homología sustancial" indica que dos ácidos nucleicos, o las secuencias designadas de los mismos, cuando se alinean de manera óptima y se comparan, son idénticos, con las inserciones o supresiones de nucleótidos adecuadas, en al menos aproximadamente 80 % de los nucleótidos, al menos aproximadamente 90 % a 95 % o al menos aproximadamente 98 % a 99.5 % de los nucleótidos. De manera alternativa, la homología sustancial existe cuando los segmentos se hibridan

en condiciones de hibridación selectivas, al complemento de la cadena.

Para los polipéptidos, la expresión "homología sustancial" indica que dos polipéptidos, o las secuencias designadas de los mismos, cuando se alinean de manera óptima y se comparan, son idénticos, con las inserciones o supresiones de aminoácidos adecuadas, en al menos aproximadamente 80 % de los aminoácidos, al menos aproximadamente 90 % a 95 % o al menos aproximadamente 98 % a 99.5 % de los aminoácidos.

El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función de la cantidad de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de homología = cant. de posiciones idénticas / cant. total de posiciones x 100), teniendo en cuenta la cantidad de espacios y la longitud de cada espacio, datos que deben incorporarse para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias pueden lograrse usando un algoritmo matemático, como se describe en los Ejemplos no limitativos que se indican más adelante.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se puede determinar mediante el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en worldwideweb.gcg.com), usando una matriz NWSgapdna.CMP, un

peso de espacio de 40, 50, 60, 70 u 80 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. El porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos o aminoácidos también se puede determinar con el algoritmo de E. Meyers y W. Miller (CABIOS, 4: 11-17 (1989)) que se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0), usando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalidad por longitud de espacio de 12 y una penalidad por espacio de 4. Además, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se puede determinar mediante el algoritmo de Needleman y Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970)) que se ha incorporado en el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en www.gcg.com), usando una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250, y un peso de espacio de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Las secuencias de ácido nucleico y proteína descritas en la presente también se pueden usar como "secuencia de consulta" para realizar una búsqueda en bases de datos públicas, por ejemplo, para identificar secuencias afines. Tales búsquedas pueden llevarse a cabo con los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, *et al*. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10. Las búsquedas de nucleótidos con BLAST pueden llevarse a cabo con el programa NBLAST, calificación = 100, longitud de palabra = 12, para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a las moléculas de ácido

nucleico descritas en la presente. Las búsquedas de proteínas con BLAST pueden llevarse a cabo con el programa XBLAST, calificación=50, longitud de palabra=3, para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las moléculas de proteína descritas en la presente. A fin de obtener alineaciones espaciadas para fines comparativos, se puede utilizar Gapped BLAST como se describe en Altschul *et al.*, (1997), *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402. Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, los parámetros predeterminados de los programas respectivos (por ejemplo, XBLAST y NBLAST) se pueden usar. Véase worldwideweb.ncbi.nlm.nih.gov.

Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en células completas, en un lisado celular o en una forma parcialmente purificada o sustancialmente pura. Un ácido nucleico está "aislado" o "se vuelve sustancialmente puro" cuando se purifica de otros componentes celulares u otros contaminantes, por ejemplo, otras proteínas o ácidos nucleicos celulares (por ejemplo, las otras partes del cromosoma), mediante técnicas estándares, que incluyen el tratamiento con SDS/alcalino, bandas de CsCl, cromatografía en columna, electroforesis en gel de agarosa y otras técnicas conocidas en el estado de la técnica. Véase, F. Ausubel, *et al.*, ed. Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, Nueva York (1987).

Los ácidos nucleicos, por ejemplo, cADN, se pueden mutar de conformidad con técnicas estándares para proporcionar secuencias de genes. En las secuencias codificantes, estas mutaciones pueden afectar la secuencia de aminoácidos según se desee. En particular, se contemplan las secuencias de ADN sustancialmente homólogas a, o derivadas de, secuencias nativas V, D, J, constantes, variables y otras secuencias similares descritas en la presente (en donde "derivadas" se refiere a una secuencia que es idéntica o modificada de otra secuencia).

El término "vector," como se usa en la presente, se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que se ligó. Un tipo de vector es un "plásmido", que se refiere a un bucle de ADN de cadena doble circular en el que se pueden ligar segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector viral, en donde se pueden ligar segmentos de ADN adicionales en el genoma viral. Algunos vectores son capaces de replicarse de manera autónoma en una célula hospedera en la cual se introducen (por ejemplo, vectores bacterianos que tienen un origen de replicación bacteriano y vectores episomales de mamíferos). Otros vectores (por ejemplo, vectores no episomales de mamíferos) se pueden integrar en el genoma de una célula hospedera luego de la introducción en la célula hospedera y, de este modo, se replican junto con el genoma hospedero.

Además, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los que se ligan operativamente. Estos vectores se denominan en la presente "vectores de expresión recombinante" (o simplemente, "vectores de expresión"). En general, los vectores de expresión de utilidad en las técnicas de ADN recombinante suelen encontrarse en forma de plásmidos. En la presente presente descripción, "plásmido" y "vector" se pueden usar de manera indistinta, dado que el plásmido es la forma de vector más comúnmente usada. No obstante, también se incluyen otras formas de vectores de expresión, tales como vectores virales (por ejemplo, retrovirus, adenovirus y virus asociados a adeno incapaces de replicarse), que cumplen funciones equivalentes.

La expresión "célula hospedera recombinante" (o simplemente "célula hospedera"), como se usa en la presente, se refiere a una célula que comprende un ácido nucleico que no se presenta naturalmente en la célula y puede ser una célula en la cual se introdujo un vector de expresión recombinante. Cabe destacar que estas expresiones no solo se refieren a una célula del sujeto particular sino también a la progenie de esa célula. Dado que se pueden producir ciertas modificaciones en las generaciones posteriores debido a mutaciones o influencias ambientales, es posible que la progenie no sea, de hecho, idéntica a la célula de origen, pero aún así está incluida en el alcance de la expresión

"célula hospedera" que se usa en la presente.

Una "respuesta inmunitaria" es como se entiende en el estado de la técnica, y se refiere generalmente a una respuesta biológica en un vertebrado contra agentes extraños o células anormales, por ejemplo, cancerosas, que protege al organismo de estos agentes y las enfermedades que causan. Una respuesta inmunitaria está mediada por la acción de una o más células del sistema inmunitario (por ejemplo, un linfocito T, linfocito B, célula natural asesina (NK), macrófago, eosinófilo, mastocito, célula dendrítica o neutrófilo) y macromoléculas solubles producidas mediante cualquiera de estas células o el hígado (que incluyen anticuerpos, citocinas y complementos) que dan como resultado direccionamiento selectivo, unión a, daño, destrucción y/o supresión del cuerpo del vertebrado de patógenos invasores, células o tejidos infectados con patógenos, células cancerosas u otras células anormales, o, en casos de autoinmunidad o inflamación patológica, células o tejidos humanos normales. Una reacción inmunitaria incluye, por ejemplo, la activación o inhibición de un linfocito T, por ejemplo, un linfocito T efector, un linfocito Th, un linfocito CD4+, un linfocito CD8+ T o un linfocito Treg, o la activación o inhibición de cualquier otra célula del sistema inmunitario, por ejemplo, células NK.

Un "inmunomodulador" o "inmunorregulador" se

refiere a un agente, por ejemplo, un agente que se dirige a un componente de una trayectoria de señalización, que puede modular, regular o modificar una respuesta inmunitaria. "Modular", "regular" o "modificar" una respuesta inmunitaria se refieren a cualquier alteración en una célula del sistema inmunitario o en la actividad de esa célula (por ejemplo, un linfocito T efector, tal como un linfocito Th1). Esta modulación incluye la estimulación o supresión del sistema inmunitario que se puede manifestar mediante un aumento o una disminución en la cantidad de células de diversos tipos, un aumento o una disminución en la actividad de estas células o cualquier otro cambio que pueda producirse en el sistema inmunitario. Se identificaron los inmunomoduladores inhibidores y estimuladores, algunos de los cuales pueden tener una función mejorada en un microentorno tumoral. En algunas modalidades, el inmunomodulador se dirige a una molécula de la superficie de un linfocito T. Un "objetivo inmunomodulador" u "objetivo inmunorregulador" es una molécula, por ejemplo, una molécula de superficie celular específica para la unión mediante una sustancia, un agente, una porción, un compuesto o una molécula, cuya actividad es alterada por la unión de los mismos. Los objetivo inmunomoduladores incluyen, por ejemplo, receptores en la superficie de una célula ("receptores inmunomoduladores") y ligandos receptores ("ligandos inmunomoduladores").

La “inmunoterapia” se refiere al tratamiento de un sujeto que padece, o está en riesgo de contraer o sufrir una recaída en una enfermedad, mediante un método que comprende inducir, mejorar, inhibir o de otro modo modificar el sistema inmunitario o una respuesta inmunitaria.

El “tratamiento inmunoestimulador” se refiere a un tratamiento que da como resultado el aumento (inducción o mejora) de la respuesta inmunitaria en un sujeto a fin de, por ejemplo, tratar el cáncer.

“Potenciar una respuesta inmunitaria endógena” significa aumentar la eficacia o potencia de una respuesta inmunitaria existente en un sujeto. Este aumento en la eficacia y potencia se puede lograr, por ejemplo, debilitando mecanismos que supriman la respuesta inmunitaria endógena del hospedero o estimulando mecanismos que mejoren la respuesta inmunitaria endógena del hospedero.

Los linfocitos “T efectores” (“Teff”) se refieren a linfocitos T (por ejemplo, los linfocitos T CD4+ y CD8+) con actividades citolíticas, además de linfocitos T colaboradores (Th), por ejemplo, linfocitos Th1, que secretan citocinas y activan y dirigen otras células inmunitarias, pero no incluyen linfocitos T reguladores (linfocitos Treg). Algunos anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente activan linfocitos Teff, por ejemplo, linfocitos Teff CD4+ y CD8+ y linfocitos Th1.

Un aumento en la capacidad para estimular una respuesta inmunitaria, o el sistema inmunitario, puede surgir como resultado de una actividad agonista mejorada de los receptores coestimuladores de linfocitos T y/o una actividad antagonista mejorada de los receptores inhibidores. Un aumento en la capacidad para estimular una respuesta inmunitaria o el sistema inmunitario se puede reflejar en un aumento al doble de la EC_{50} o un nivel máximo de actividad en un ensayo que mide una respuesta inmunitaria, por ejemplo, un ensayo que mide los cambios en la liberación de citocina o quimiocina, la actividad citolítica (determinada directamente en células objetivo o indirectamente mediante la detección de CD107a o granzimas) y la proliferación. La capacidad para estimular una respuesta inmunitaria o la actividad del sistema inmunitario se puede mejorar en al menos 10 %, 30 %, 50 %, 75 %, 2 veces, 3 veces, 5 veces o más.

Como se usa en la presente, el término “ligado” se refiere a la asociación de dos o más moléculas. El enlace puede ser covalente o no covalente. El enlace también puede ser genético (es decir, fusionado de manera recombinante). Estos enlaces se pueden lograr usando una amplia variedad de técnicas conocidas en el estado de la técnica, tales como conjugación química y producción de proteína recombinante.

Como se usa en la presente, “administrar” se refiere a la introducción física de una composición que

comprende un agente terapéutico a un sujeto, usando cualquiera de los diversos métodos y sistemas de administración conocidos por las personas de habilidad en la técnica. Otras rutas de administración para los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente incluyen las siguientes: intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, espinal u otras rutas de administración parenterales, tales como inyección o infusión. La expresión "administración parenteral", como se usa en la presente, significa modos de administración diferentes de la administración entérica y tópica, por lo general, mediante inyección, e incluye, entre otras, la infusión y la inyección intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial, intratecal, intralinfática, intralesional, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal, epidural e intraesternal, además de la electroporación *in vivo*. De manera alternativa, el anticuerpo descrito en la presente se puede administrar a través de una ruta no parenteral, tal como la ruta de administración tópica, epidérmica o mucosa, por ejemplo, intranasal, oral, vaginal, rectal, sublingual o tópica. La administración también se puede realizar, por ejemplo, una vez, múltiples veces y/o durante uno o más períodos extendidos.

Como se usa en la presente, la expresión "respuesta

mediada por linfocitos T" se refiere a una respuesta mediada por linfocitos T, que incluyen linfocitos T efectores (por ejemplo, linfocitos CD8+) y linfocitos T colaboradores (por ejemplo, linfocitos CD4+). Las respuestas mediadas por linfocitos T incluyen, por ejemplo, citotoxicidad y proliferación de linfocitos T.

Como se usa en la presente, la expresión "respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL)" se refiere a una respuesta inmunitaria inducida por linfocitos T citotóxicos. Las respuestas CTL están mediadas principalmente por linfocitos T CD8+.

Como se usan en la presente, los términos "inhibe" o "bloquea" (por ejemplo, en referencia a la inhibición o el bloqueo de la unión de TIM3-L a TIM3 en células) se usan de manera indistinta y abarcan la inhibición o el bloqueo parcial y completo. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 inhibe la unión de TIM3-L a TIM3 en al menos aproximadamente 50 %, por ejemplo, aproximadamente 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 %, que se determina, por ejemplo, como se describe adicionalmente en la presente. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 inhibe la unión de TIM3-L a TIM3 en no más de 50 %, por ejemplo, en aproximadamente 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 % o 1 %, que se determina, por ejemplo, como se describe adicionalmente en la presente.

Como se usa en la presente, la expresión "inhibición del crecimiento" de un tumor incluye cualquier disminución mensurable en el crecimiento de un tumor, por ejemplo, la inhibición del crecimiento de un tumor en al menos aproximadamente 10 %, por ejemplo, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 99 %, o 100 %.

Como se usa en la presente, "cáncer" se refiere a un grupo amplio de enfermedades caracterizadas por el crecimiento no controlado de células anormales en el cuerpo. La división celular no regulada puede dar como resultado la formación de células o tumores malignos que invaden tejidos cercanos y pueden hacer metástasis en partes lejanas del cuerpo a través del sistema linfático o torrente sanguíneo.

Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en la presente, se refieren a cualquier tipo de intervención o proceso que se realiza en el sujeto, o la administración de un agente activo a este, con el objeto de revertir, aliviar, mejorar, inhibir, retrasar o prevenir la progresión, el desarrollo, la gravedad o la recurrencia de un síntoma, una complicación, una afección o indicios bioquímicos asociados a una enfermedad o mejorar la supervivencia general. El

tratamiento puede ser de un sujeto que tiene una enfermedad o un sujeto que no tiene una enfermedad (por ejemplo, para profilaxis).

Una "neoplasia hematológica" incluye linfoma, leucemia, mieloma o una neoplasia linfoide, además del cáncer de bazo y de los ganglios linfáticos. Los ejemplos de linfomas incluyen linfomas de linfocitos B (cáncer hematológico de linfocitos B) y linfomas de linfocitos T. Los linfomas de linfocitos B incluyen linfomas de Hodgkin y la mayor parte de los linfomas no Hodgkin. Los ejemplos no limitativos de linfomas de linfocitos B incluyen linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa, linfoma linfocítico de células pequeñas (se superpone con leucemia linfocítica crónica), linfoma de células del manto (MCL), linfoma de Burkitt, linfoma mediastinal de linfocitos B grandes, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de la zona marginal ganglionar de linfocitos B, linfoma esplénico de la zona marginal, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria, granulomatosis linfomatoide. Los ejemplos no limitativos de linfomas de linfocitos T incluyen linfoma extranodal de linfocitos T, linfomas cutáneos de linfocitos T, linfoma anaplásico de células grandes y linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T. Las neoplasias hematológicas también incluyen tipos de leucemia, tales como,

entre otros, leucemia secundaria, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda. Las neoplasias hematológicas también incluyen mielomas, tales como, entre otros, mieloma múltiple y mieloma múltiple quiescente. La expresión "neoplasia hematológica" abarca otros tipos de cáncer hematológicos y/o asociados a linfocitos B o linfocitos T.

Las expresiones "dosis efectiva" o "dosificación efica" se definen como una cantidad suficiente para lograr, o al menos lograr parcialmente, un efecto deseado. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" o "dosis terapéuticamente efectiva" de un fármaco o agente terapéutico es cualquier cantidad del fármaco que, cuando se usa solo o en combinación con otro agente terapéutico, promueve la regresión de la enfermedad que se muestra en una disminución de la gravedad de los síntomas de enfermedad, un aumento de la frecuencia y duración de los períodos sin síntomas de enfermedad o una prevención de disfunciones o discapacidades como consecuencia de la enfermedad. Una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un fármaco incluye una "cantidad profilácticamente efectiva" o una "dosis profilácticamente efectiva", que es cualquier cantidad del fármaco que, cuando se administra solo o en combinación con otro agente terapéutico a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad o de sufrir una recidiva en la enfermedad, inhibe

el desarrollo o la recurrencia de la enfermedad. La capacidad de un agente terapéutico para promover la regresión de la enfermedad o inhibir el desarrollo o la recidiva de la enfermedad se puede evaluar usando una variedad de métodos conocidos por el médico experto, por ejemplo, en sujetos humanos durante ensayos clínicos, en sistemas de modelos de animales que predicen la eficacia en seres humanos o evaluando la actividad del agente en ensayos *in vitro*.

A modo de ejemplo, un agente antineoplásico es un fármaco que promueve la regresión del cáncer en un sujeto. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco promueve la regresión del cáncer al punto de eliminarlo. "Promover la regresión del cáncer" significa que administrar una cantidad efectiva del fármaco, solo o en combinación con un agente antineoplásico, da como resultado una reducción del crecimiento o tamaño del tumor, necrosis del tumor, una disminución de la gravedad de al menos un síntoma de enfermedad, un aumento de la frecuencia y duración de los períodos sin síntomas de enfermedad, una prevención de disfunciones o discapacidades como consecuencia de la enfermedad u otro tipo de mejora de los síntomas de enfermedad en el paciente. Además, los términos "efectivo" y "eficacia", con respecto a un tratamiento, incluyen tanto la eficacia farmacológica como la seguridad fisiológica. La eficacia farmacológica se refiere a la capacidad del fármaco

de promover la regresión del cáncer en el paciente. La seguridad fisiológica se refiere al nivel de toxicidad, u otros efectos fisiológicos adversos a nivel de células, órganos y/u organismos (efectos adversos) que surgen como resultado de la administración del fármaco.

A modo de ejemplo, para el tratamiento de tumores, una dosis o una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco inhibe el crecimiento celular o tumoral en al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 60 % o al menos aproximadamente 80 % con respecto a los sujetos sin tratar. En algunas modalidades, una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva del fármaco inhibe completamente el crecimiento celular o tumoral, es decir, inhibe el crecimiento celular o tumoral en 100 %. La capacidad de un compuesto para inhibir el crecimiento tumoral se puede evaluar usando los ensayos que se describen más adelante. De manera alternativa, esta propiedad de una composición se puede evaluar analizando la capacidad del compuesto para inhibir el crecimiento celular, y esta inhibición se puede medir *in vitro*, mediante ensayos conocidos por las personas de habilidad en la técnica. En otras modalidades descritas en la presente, la regresión tumoral se puede observar y puede continuar durante un período de al menos aproximadamente 20 días, al menos aproximadamente 40 días o al menos aproximadamente 60 días.

El término “paciente” incluye sujetos humanos y otros mamíferos que reciben tratamiento profiláctico o terapéutico.

Como se usa en la presente, el término “sujeto” incluye cualquier animal humano o no humano. Por ejemplo, los métodos y las composiciones descritas en la presente se pueden usar para tratar a un sujeto que tiene cáncer. La expresión “animal no humano” incluye todos los vertebrados, por ejemplo, mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, perros, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc.

Como se usa en la presente, la expresión dosis “en función del peso” significa que una dosis administrada a un paciente se calcula en función del peso del paciente. Por ejemplo, cuando un paciente con un peso corporal de 60 kg necesita 3 mg/kg de un anticuerpo anti-TIM3, se puede calcular y utilizar la cantidad adecuada de anticuerpo anti-TIM3 (es decir, 180 mg) para la administración.

El uso de la expresión “dosis fija”, con respecto a un método de la descripción, significa que dos o más anticuerpos diferentes en una sola composición (por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3 y un segundo anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo contra PD-1 o PD-L1) están presentes en la composición en relaciones particulares (fijas) entre sí. En algunas modalidades, la dosis fija se basa en el peso (por

ejemplo, mg) de los anticuerpos. En algunas modalidades, la dosis fija se basa en la concentración (por ejemplo, mg/ml) de los anticuerpos. En algunas modalidades, la relación de dos anticuerpos (por ejemplo, anti-TIM3 y anti-PD1 o anti-PD-L1) es de al menos aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:10, aproximadamente 1:15, aproximadamente 1:20, aproximadamente 1:30, aproximadamente 1:40, aproximadamente 1:50, aproximadamente 1:60, aproximadamente 1:70, aproximadamente 1:80, aproximadamente 1:90, aproximadamente 1:100, aproximadamente 1:120, aproximadamente 1:140, aproximadamente 1:160, aproximadamente 1:180, aproximadamente 1:200, aproximadamente 200:1, aproximadamente 180:1, aproximadamente 160:1, aproximadamente 140:1, aproximadamente 120:1, aproximadamente 100:1, aproximadamente 90:1, aproximadamente 80:1, aproximadamente 70:1, aproximadamente 60:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 40:1, aproximadamente 30:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1 o aproximadamente 2:1 mg del primer anticuerpo (por ejemplo, anticuerpo anti-TIM3) con respecto a

los mg del segundo anticuerpo. Por ejemplo, una relación 2:1 de un anticuerpo anti-TIM3 con respecto a un anticuerpo contra PD-1, tal como nivolumab, puede significar que un vial o una inyección puede contener aproximadamente 480 mg del anticuerpo anti-TIM3 y 240 mg del anticuerpo anti-PD-1, o aproximadamente 2 mg/ml del anticuerpo anti-TIM3 y 1 mg/ml del anticuerpo anti-PD-1.

El uso de la expresión “dosis fija”, con respecto a los métodos y dosificaciones descritas en la presente, se refiere a una dosis que se administra a un paciente independientemente del peso o del área de superficie corporal (BSA) del paciente. Por lo tanto, la dosis fija no se proporciona como una dosis mg/kg, sino como una cantidad absoluta del agente (por ejemplo, el anticuerpo anti-TIM3). Por ejemplo, una persona de 60 kg y una persona de 100 kg recibirían la misma dosis de un anticuerpo (por ejemplo, 480 mg de un anticuerpo anti-TIM3).

Como se usa en la presente, los términos “ug” y “uM” se usan indistintamente con “µg” y “µM,” respectivamente.

Varios aspectos descritos en la presente se describen con mayor detalle en las siguientes subsecciones.

I. Anticuerpos anti-TIM3 humana

En la presente se describen anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos totalmente humanos, que se caracterizan

por tener propiedades o características funcionales particulares. Por ejemplo, los anticuerpos se unen específicamente a TIM3 humana, y más específicamente, a un dominio particular (por ejemplo, un dominio funcional) dentro del dominio extracelular de TIM3 humana. En una modalidad particular, los anticuerpos se unen específicamente al sitio en TIM3 al que se une TIM3-L. En algunas modalidades, los anticuerpos son anticuerpos antagonistas, es decir que inhiben o suprimen la actividad inhibidora de linfocitos T de TIM3 en células, por ejemplo, linfocitos T. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 reaccionan de manera cruzada con TIM3 de uno o más primates no humanos, tales como TIM3 de mono cinomólogo. En algunas modalidades, los anticuerpos se unen específicamente a la región extracelular de TIM3 humana y a la región extracelular de TIM3 de mono cinomólogo. En una modalidad, los anticuerpos se unen a TIM3 humana con afinidad alta.

Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente presentan una o más de las siguientes propiedades funcionales:

(a) unión a TIM3 humana unida a la membrana y/o soluble;

(b) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana y/o soluble;

(c) inducción o estimulación de una respuesta

inmunitaria;

(d) inducción o estimulación de la activación de los linfocitos T, por ejemplo, activación de linfocitos Th1 (como queda demostrado, por ejemplo, por la secreción y/o proliferación de citocina mejorada);

(e) inducción o estimulación de la proliferación de los linfocitos T (por ejemplo, linfocitos T CD4+, CD8+, linfocitos Th1 o TIL), por ejemplo, en un ensayo de cocultivo, como se describe en los Ejemplos;

(f) inducción o estimulación de la producción de IFN-γ mediante linfocitos T, por ejemplo, linfocitos Th1 o linfocitos que infiltran tumores (TIL), tales como TIL de tumores cancerosos renales, pulmonares, pancreáticos o mamarios humanos, como se determinó, por ejemplo, en el ensayo descrito en los Ejemplos;

(g) bloqueo o inhibición de la unión de TIM3 humana a PtdSer, como se determinó, por ejemplo, en el ensayo descrito en los Ejemplos;

(h) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;

(i) unión al dominio extracelular de TIM3 humana (i) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (ii) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298); (iii) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298, respectivamente); o (iv) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297);

(j) competencia con, o bloqueo cruzado de, la unión a TIM3 humana de un anticuerpo de unión a TIM3 descrita en la presente (por ejemplo, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, o cualquier TIM3.2 a TIM3.18), como se determinó, por ejemplo, en el ensayo descrito en los Ejemplos;

(k) unión a TIM3 humana, pero no a TIM3 humana que tiene una sustitución de aminoácidos de uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos: L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120, como se enumera en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20); y

(l) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368), según se determina mediante HDX-MS;

(m) interacción de las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X; y/o

(n) competencia o bloqueo cruzado con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3

descritos en la presente se unen a TIM3 humana con alta afinidad, por ejemplo, con una K_D de 10^{-7} M o menos, 10^{-8} M o menos, 10^{-9} M o menos, 10^{-10} M o menos, 10^{-11} M o menos, 10^{-12} M o menos, 10^{-12} M a 10^{-7} M, 10^{-11} M a 10^{-7} M, 10^{-10} M a 10^{-7} M o 10^{-9} M a 10^{-7} M. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a TIM3 humana soluble, por ejemplo, según se determina mediante BIACORE™ (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos), con una K_D de 10^{-7} M o menos, 10^{-8} M o menos, 10^{-9} M (1 nM) o menos, 10^{-10} M o menos, 10^{-12} M a 10^{-7} M, 10^{-11} M a 10^{-7} M, 10^{-10} M a 10^{-7} M, 10^{-9} M a 10^{-7} M o 10^{-8} M a 10^{-7} M. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a TIM3 humana unida (por ejemplo, unida a la membrana celular), tal como en linfocitos T humanos activados, por ejemplo, según se determina mediante citometría de flujo y representación gráfica de Scatchard, con una K_D de 10^{-7} M o menos, 10^{-8} M o menos, 10^{-9} M (1 nM) o menos, $5x10^{-10}$ M o menos, 10^{-10} M o menos, 10^{-12} M a 10^{-7} M, 10^{-11} M a 10^{-8} M, 10^{-10} M a 10^{-8} M, 10^{-9} M a 10^{-8} M, 10^{-11} M a 10^{-9} M o 10^{-10} M a 10^{-9} M. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a TIM3 humana unida (por ejemplo, unida a la membrana celular), tal como en linfocitos T humanos activados, por ejemplo, según se determina mediante citometría de flujo, con una EC_{50} de 10 ug/ml o menos, 5 ug/ml o menos, 1 ug/ml o menos, 0.9 ug/ml o menos, 0.8 ug/ml o menos, 0.7 ug/ml o menos, 0.6 ug/ml o menos, 0.5 ug/ml o menos, 0.4 ug/ml o menos, 0.3 ug/ml o

menos, 0.2 ug/ml o menos, 0.1 ug/ml o menos, 0.05 ug/ml o menos, o 0.01 ug/ml o menos. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se unen a TIM3 de mono cinomólogo, por ejemplo, con una K_D de 10^{-7} M o menos, 10^{-8} M o menos, 10^{-9} M o menos, 10^{-10} M o menos, 10^{-11} M o menos, 10^{-12} M o menos, 10^{-12} M a 10^{-7} M, 10-11 M a 10^{-7} M, 10^{-10} M a 10^{-7} M, o 10^{-9} M a 10^{-7} M. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a TIM3 de mono cinomólogo soluble, por ejemplo, según se determina mediante BIACORE™ (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos), con una K_D de 10^{-7} M o menos, 10^{-8} M o menos, 10^{-9} M (1 nM) o menos, 10^{-10} M o menos, 10^{-12} M a 10^{-7} M, 10^{-11} M a 10^{-7} M, 10^{-10} M a 10^{-7} M, 10^{-9} M a 10^{-7} M, o 10^{-8} M a 10^{-7} M. Los anticuerpos anti-TIM3 se pueden unir a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 100 nM o menos, 10 nM o menos, 100 nM a 0.01 nM, 100 nM a 0.1 nM, 100 nM a 1 nM, o 10 nM a 1 nM, por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo; (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a TIM3 de mono cinomólogo unida (por ejemplo, unida a la membrana celular), tal como en linfocitos T humanos activados, por ejemplo, según se determina mediante citometría de flujo y representación gráfica de Scatchard, con una K_D de 10^{-7} M o menos, 10^{-8} M o menos, 10^{-9} M (1 nM) o menos, $5x10^{-10}$ M o menos, 10^{-10} M o menos, 10^{-12} M a 10^{-7} M, 10^{-11} M a 10^{-8} M, 10^{-10}

M a 10^{-8} M, 10^{-9} M a 10^{-8} M, 10^{-11} M a 10^{-9} M o 10^{-10} M a 10^{-9} M.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente estimulan o mejoran una respuesta inmunitaria, por ejemplo, activando linfocitos T, por ejemplo, en el tumor. Por ejemplo, los anticuerpos anti-TIM3 pueden activar o coestimular células, como se demuestra, por ejemplo, mediante la secreción mejorada de citocina (por ejemplo, IFN-γ) y/o la proliferación mejorada, que pueden surgir como resultado de la inhibición de la actividad inhibidora de linfocitos T mediada por TIM3. En algunas modalidades, la activación o coestimulación de linfocitos T mediante un anticuerpo contra TIM3 ocurre en presencia de la estimulación de CD3. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 aumenta la secreción de IFN-γ en un factor de 50 %, 100 % (es decir, 2 veces), 3 veces, 4 veces, 5 veces o más, opcionalmente con un máximo de hasta 10 veces, 30 veces, 100 veces, como se mide, por ejemplo, en linfocitos T humanos primarios y/o linfocitos T que expresan TIM3 humana, tales como linfocitos que infiltran tumores (TIL).

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 inhiben la unión de fosfatidilserina a TIM3 humana en células, por ejemplo, células CHO o linfocitos T activados que expresan TIM3 humana, por ejemplo, con una EC_{50} de 10 µg/ml o menos, 1 µg/ml o menos, 0.01 µg/ml a 10 µg/ml, 0.1 µg/ml a 10 µg/ml, o 0.1 µg/ml a 1 µg/ml.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se unen a un epítopo, por ejemplo, un epítopo conformacional, en la porción extracelular de TIM3 humana, por ejemplo, en el dominio tipo Ig de la región extracelular, es decir, los aminoácidos 22 a 202 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo ubicado dentro de los aminoácidos 22 a 120 del dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 286) o 1-99 de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290) (véanse los Ejemplos). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a, o a un epítopo en, una región que consiste en los aminoácidos 58-64 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286, que corresponde a los residuos de aminoácidos 37-43 de TIM3 humana madura (CPVFECG, SEQ ID NO: 296; véase la Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a, o a un epítopo en, una región que consiste en los aminoácidos 111-120 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286, que corresponde a los residuos de aminoácidos 90-99 de TIM3 humana madura (RIQIPGIMND, SEQ ID NO: 298; véase la Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a, o a un epítopo en, una región que consiste en los aminoácidos 58-64 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286 (CPVFECG, SEQ ID NO: 296) y a, o a un epítopo en, una región que consiste en los aminoácidos 111-120 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286

(RIQIPGIMND, SEQ ID NO: 298; véase la Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a, o a un epítopo en, una región que consiste en los aminoácidos 78-89 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286, que corresponde a los residuos de aminoácidos 57-83 de TIM3 humana madura (WTSRYWLNGDFR, SEQ ID NO: 297; véase la Figura 20).

En una modalidad, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo sustancialmente igual al de 13A3, es decir, un epítopo (o región de TIM3 humana) que comprende uno o más residuos de aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111 y D120 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, D104, R111, Q113 y D120 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111 y D120 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, D104, R111, Q113 y D120 de SEQ ID

NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo sustancialmente igual al de 3G4, es decir, un epítopo (o región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G116 y M118 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, D104, G116 y M118 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G116 y M118 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, D104, G116 y M118 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se

une a un epítopo sustancialmente igual al de 17C3, es decir, un epítopo (o región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64 y G116 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, D104 y G116 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64 y G116 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, D104 y G116 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo sustancialmente igual al de 8B9, es decir, un epítopo (o región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, G86,

D87 y R89 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87 y R89 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo sustancialmente igual al de 8B9, es decir, un epítopo (o región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87, R89 y D104 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87 y R89 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20) se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87 y R89 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20) se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión

considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87, R89 y D104 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20) se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 compiten para unirse a TIM3 humana con (o inhibir la unión de) los anticuerpos anti-TIM3 que comprenden CDR o regiones variables descritas en la presente, por ejemplo, las de los anticuerpos 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 y cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 inhiben la unión de los anticuerpos 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 a TIM3 humana en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o en 100 %. En algunas modalidades, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 inhiben la unión de anticuerpos anti-TIM3 a TIM3 humana en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o en 100 %. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 inhiben la unión de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 a TIM3 humana en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o en 100 %, y 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 inhiben la unión de los anticuerpos anti-TIM3 a TIM3 humana en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o en 100 % (por ejemplo, compiten en ambas direcciones).

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o todas las características siguientes:

(1) unión a TIM3 humana soluble, por ejemplo, con una K_D de 10 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(2) unión a TIM3 de mono cinomólogo soluble, por ejemplo, con una K_D de 100 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 100 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(3) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 1 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 1 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(4) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(5) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 20 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 20 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(6) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(7) inducción o mejora de la activación de linfocitos T (por ejemplo, mediante bloqueo o reducción de los efectos inhibidores de TIM3), como se demuestra mediante (i) el aumento de la producción de IFN-γ en linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL) y/o (ii) la mejora en la proliferación de linfocitos T que expresan TIM-3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(8) estimulación de la proliferación de los linfocitos T en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(9) inhibición de la unión de fosfatidilserina a TIM3, por ejemplo, como se mide mediante el ensayo de bloqueo "en serie" de PS-hTIM3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(10) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;

(11) unión a una de las siguientes regiones del dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 290): (a)

CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298); (c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298, respectivamente); y (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(12) unión reducida a TIM3 humana, en donde uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 (como se numeran en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(13) competencia en cualquier dirección o en ambas direcciones para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo que comprende los dominios VH y VL de cualquiera de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.18, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(14) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368), según se determina mediante HDX-MS, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(15) interacción de las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71,

E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos; numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)); y/o

(16) (a) unión reducida a TIM3 humana, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 y, opcionalmente, D104 y Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre; (b) unión a ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante HDX-MS, como se describe en los Ejemplos; y/o (c) competencia o bloqueo cruzado con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

En consecuencia, un anticuerpo que presenta una o más de estas propiedades funcionales (por ejemplo, bioquímicas, inmunoquímicas, celulares, fisiológicas u otras actividades biológicas, o similares), como se determina de conformidad con las metodologías conocidas en el estado de la técnica y descritas en la presente, presenta una diferencia estadísticamente significativa en la actividad particular con respecto a aquella observada en ausencia del anticuerpo (por

ejemplo, o cuando un anticuerpo de control de especificidad irrelevante está presente). En algunas modalidades, los aumentos inducidos por anticuerpos anti-TIM3 en un parámetro medido (por ejemplo, proliferación de linfocitos T, producción de citocina) en un ensayo determinado generan un aumento estadísticamente significativo de al menos 10 % del parámetro medido, por ejemplo, de al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 100 % (es decir, 2 veces), 3 veces, 5 veces o 10 veces, y en algunas modalidades, un anticuerpo descrito en la presente puede aumentar el parámetro de medición, por ejemplo, en más de 92 %, 94 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 %, 100 % (es decir, 2 veces), 3 veces, 5 veces o 10 veces, con respecto al mismo ensayo realizado en ausencia del anticuerpo. Por el contario, las disminuciones inducidas por anticuerpos anti-TIM3 en un parámetro medido (por ejemplo, volumen tumoral, unión de TIM3-L a TIM3 humana) en un ensayo determinado generan una disminución estadísticamente significativa de al menos 10 % del parámetro medido, por ejemplo, de al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %, y en algunas modalidades, un anticuerpo descrito en la presente puede disminuir el parámetro de medición, por ejemplo, en más de 92 %, 94 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 %, con respecto al mismo ensayo realizado en ausencia del anticuerpo.

Los ensayos estándares para evaluar la capacidad de

unión de los anticuerpos a TIM3 de diversas especies son conocidos en el estado de la técnica, que incluyen, por ejemplo, ELISA, transferencia Western y RIA. Los ensayos adecuados se describen en detalle en los Ejemplos. La cinética de unión (por ejemplo, afinidad de unión) de los anticuerpos también se puede evaluar mediante ensayos estándares conocidos en el estado de la técnica, tal como el análisis Biacore. Los ensayos para evaluar los efectos de los anticuerpos en propiedades funcionales de TIM3 (por ejemplo, unión del ligando, proliferación de linfocitos T, producción de citocina) se describen con mayor detalle a continuación y en los Ejemplos.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 no son anticuerpos nativos o no son anticuerpos naturales. Por ejemplo, los anticuerpos anti-TIM3 tienen modificaciones después de la traducción que son diferentes de aquellas de anticuerpos naturales, por ejemplo, por tener más modificaciones, menos modificaciones o un tipo diferente de modificaciones después de la traducción.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 no tienen actividad agonista, según se determina, por ejemplo, en la reticulación de anticuerpos anti-TIM3 en experimentos de cocultivo de células CHO-OKT3-CD32:T, en donde estos anticuerpos solo mejoran la actividad anti-TIM3. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 bloquean la

interacción de TIM3 con su ligando sin promover la actividad agonista.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 mejoran la producción de IL-12 de monocitos o células dendríticas tratadas con LPS.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 recuperan los linfocitos T CD8+ que infiltran tumores que coexpresan PD-1 y TIM3 mediante la terapia de combinación, y así evitan la disminución de los linfocitos T CD8+.

II. Ejemplos de anticuerpos anti-TIM3

Los anticuerpos anti-TIM3 particulares descritos en la presente son anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, recombinantes y/o humanos, que tienen las secuencias de CDR y/o de la región variable de los anticuerpos 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18, aislados y caracterizados estructuralmente como se describe en la presente, así como anticuerpos que tienen al menos 80 % de identidad (por ejemplo, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 99 % de identidad) con sus secuencias de la región variable o CDR. Las secuencias de aminoácidos VH de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 34-40, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos VH de versiones mutadas de 13A3, 8B9 y 9F6 se indican en la SEQ ID NO: 112-121 y 364. Las secuencias de aminoácidos VL de 13A3,

17C3 y 3G4 se indican en la SEQ ID NO: 60. Las secuencias de aminoácidos VL de 8B9, 8C4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 61. La secuencia de aminoácidos VL de 9F6 se indica en la SEQ ID NO: 61, 62 y 63. Las secuencias de aminoácidos VL de las versiones mutadas de 13A3, 8B9 y 9F6 son las de los anticuerpos no mutados correspondientes. Se proporciona un resumen de la identidad de SEQ ID NO en la Figura 13.

En consecuencia, en la presente se proporcionan anticuerpos aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que comprenden regiones variables de las cadenas ligera y pesada, en donde la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 34-40, 112-121 y 364.

También se proporcionan anticuerpos aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que comprenden regiones variables de las cadenas ligera y pesada, en donde la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 60-63.

En la presente se proporcionan anticuerpos anti TIM3 humana aislados, o una porción de unión al antígeno de los mismos, que comprenden:

(a) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 34 y 60, respectivamente;

(b) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 35 y 61, respectivamente;

(c) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 36 y 61, respectivamente;

(d) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 37 y 60, respectivamente;

(e) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 38 y 61, respectivamente;

(f) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 38 y 62, respectivamente;

(g) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 38 y 63, respectivamente;

(h) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 39 y 60, respectivamente;

(i) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 40 y 61, respectivamente;

(j) secuencias de la región variable de las cadenas

ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 121 y 63, respectivamente;

(k) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 120 y 61, respectivamente;

(l) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 112 y 60, respectivamente;

(m) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 113 y 60, respectivamente;

(n) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 114 y 60, respectivamente;

(o) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 115 y 60, respectivamente;

(p) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 116 y 60, respectivamente;

(q) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 117 y 60, respectivamente;

(r) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 118 y 60,

respectivamente;

(s) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 119 y 60, respectivamente; o

(t) secuencias de la región variable de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 364 y 60, respectivamente.

Los anticuerpos anti-TIM3 pueden comprender las CDR1, CDR2 y CDR3 de las cadenas pesada y ligera de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8, o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18, o combinaciones de los mismos. Las secuencias de aminoácidos de las CDR1 de VH de 13A3, 8B9, 8C4 y 17C3 se indican en la SEQ ID NO: 41-44, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de las CDR1 de VH de 9F6, 3G4 y 17C8 se indican en SEQ ID NO 45. La secuencia de aminoácidos de la CDR1 de VH de los anticuerpos 13A3 mutados (es decir, TIM3.10-TIM3.18) es igual que la del anticuerpo 13A3 no mutado, es decir, SEQ ID NO: 41. La secuencia de aminoácidos de la CDR1 de VH del anticuerpo 8B9 mutado (es decir, TIM3.8) es igual que la del anticuerpo 8B9 no mutado, es decir, SEQ ID NO: 42. La secuencia de aminoácidos de la CDR1 de VH del anticuerpo 9F6 mutado (es decir, TIM3.7) es igual que la del anticuerpo 9F6 no mutado, es decir, SEQ ID NO: 45. Las secuencias de aminoácidos de las CDR2 de VH de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 46-52,

respectivamente. La secuencia de aminoácidos de las CDR2 de VH de los anticuerpos 13A3 mutados TIM3.10, TIM3.17 y TIM3.18 se indica en la SEQ ID NO: 122. La secuencia de aminoácidos de las CDR2 de VH de los anticuerpos 13A3 mutados TIM3.11 y TIM3.12 se indican en la SEQ ID NO: 123 y 124, respectivamente. La secuencia de aminoácidos de la CDR2 de VH de los anticuerpos 13A3 mutados TIM3.13 y TIM3.16 es la del anticuerpo 13A3 no mutado, es decir, SEQ ID NO: 46. La secuencia de aminoácidos de la CDR2 de VH del anticuerpo 8B9 mutado (es decir, TIM3.8) se indica en la SEQ ID NO: 125. La secuencia de aminoácidos de la CDR2 de VH del anticuerpo 9F6 mutado (es decir, TIM3.7) es igual que la del anticuerpo 9F6 no mutado, es decir, SEQ ID NO: 45. Las secuencias de aminoácidos de las CDR3 de VH de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 53-59, respectivamente.

La secuencia de aminoácidos de las CDR3 de VH de los anticuerpos 13A3 mutados (es decir, TIM3.10 a TIM3.12) es la del anticuerpo 13A3 no mutado, es decir, SEQ ID NO: 53. La secuencia de aminoácidos de las CDR3 de VH de los anticuerpos 13A3 mutados TIM3.13 y TIM3.18 se indica en la SEQ ID NO: 126. La secuencia de aminoácidos de las CDR3 de VH de los anticuerpos 13A3 mutados TIM3.15 y TIM3.17 se indica en la SEQ ID NO: 128. Las secuencias de aminoácidos de las CDR3 de VH de los anticuerpos 13A3 mutados TIM3.14 y TIM3.16 se

indican en la SEQ ID NO: 127 y 129, respectivamente. La secuencia de aminoácidos de las CDR3 de VH del anticuerpo 8B9 mutado (es decir, TIM3.8) es la del anticuerpo 8B9 no mutado, es decir, SEQ ID NO: 54. La secuencia de aminoácidos de la CDR3 de VH del anticuerpo 9F6 mutado (es decir, TIM3.7) es igual que la del anticuerpo 9F6 no mutado, es decir, SEQ ID NO: 57. Las secuencias de aminoácidos de las CDR3 de VH de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 53-59, respectivamente. Las secuencias de aminoácidos de las CDR1 de VL de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 3G4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 64. Las secuencias de aminoácidos de la CDR1 de VL de 9F6 se indican en la SEQ ID NO: 64 y 65. Las secuencias de aminoácidos de las CDR2 de VL de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 3G4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 66. Las secuencias de aminoácidos de la CDR2 de VL de 9F6 se indican en la SEQ ID NO: 66 y 67. Las secuencias de aminoácidos de las CDR3 de VL de 13A3, 17C3 y 3G4 se indican en la SEQ ID NO: 68. Las secuencias de aminoácidos de las CDR3 de VL de 8B9, 8C4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 69. Las secuencias de aminoácidos de la CDR3 de VL de 9F6 se indican en la SEQ ID NO: 69, 70 y 71. Las secuencias de aminoácidos de las CDR de VL de los anticuerpos mutados 13A3, 8B9 y 9F6 son las de los anticuerpos no mutados correspondientes. La Figura 13 proporciona una lista de SEQ ID NO para las CDR de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente.

Las regiones CDR se delinean usando el sistema Kabat (Kabat, E. A., *et al*. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5.a edición, U.S. Department of Health and Human Services, publicación NIH No. 91-3242). El sistema Kabat es el sistema de numeración más común para un esquema denominado índice EU o sistema de numeración EU, que se basa en la numeración secuencial de la primera IgG1 humana secuenciada (el anticuerpo EU; Edelman *et al*. 1969). En función del esquema de numeración de Kabat descrito en la presente, la numeración de anticuerpos se puede convertir en otros sistemas conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, los esquemas de numeración de Chotia, IMGT, Martin (Chothia mejorado) o AHo.

Debido a que cada uno de estos anticuerpos se une a TIM3 humana y que la especificidad de unión al antígeno se proporciona principalmente mediante las regiones CDR1, 2 y 3, las secuencias de CDR1, 2 y 3 de VH y las secuencias de CDR1, 2 y 3 de VL, por ejemplo, aquellas en la Figura 13, se pueden "mezclar y aparear" (es decir, las CDR de distintos anticuerpos se pueden mezclar y aparear, aunque cada anticuerpo debe contener una CDR1, 2 y 3 de VH y una CDR1, 2 y 3 de VL) para crear otras moléculas de unión a anti-TIM3 descritas en la presente. La unión de tales anticuerpos "mezclados y apareados" a TIM3 se puede evaluar usando los ensayos de unión descritos anteriormente y en los Ejemplos

(por ejemplo, ELISA). En algunas modalidades, cuando las secuencias de CDR de VH se mezclan y se aparean, la secuencia de CDR1, CDR2 y/o CDR3 de una secuencia de VH particular se reemplaza por una secuencia de CDR estructuralmente similar. Asimismo, cuando las secuencias de CDR de VL se mezclan y se aparean, la secuencia de CDR1, CDR2 y/o CDR3 de una secuencia de VL particular se reemplaza por una secuencia de CDR estructuralmente similar. Será evidente para las personas de habilidad en la técnica que se pueden crear secuencias de VH y VL novedosas sustituyendo una o más secuencias de la región CDR de VH y/o VL con secuencias estructuralmente similares a las secuencias de CDR descritas en la presente para los anticuerpos monoclonales 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8 y cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18.

En la presente se proporcionan anticuerpos anti-TIM3 humana aislados, o una porción de unión al antígeno de los mismos, que comprenden:

(a) una CDR1 de la región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 41-45;

(b) una CDR2 de la región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 46-52 y 122-125;

(c) una CDR3 de la región variable de la cadena

pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 53-59 y 126-129;

(d) una CDR1 de la región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 64-65;

(e) una CDR2 de la región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 66-67; y

(f) una CDR3 de la región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 68-71;

en donde el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana.

En una modalidad, el anticuerpo anti-TIM3 humana comprende regiones variables de las cadenas pesada y ligera, en donde las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden:

(a) SEQ ID NO: 41, 46, 53;

(b) SEQ ID NO: 42, 47, 54;

(c) SEQ ID NO: 43, 48, 55;

(d) SEQ ID NO: 44, 49, 56;

(e) SEQ ID NO: 45, 50, 57;

(f) SEQ ID NO: 45, 51, 58;

(g) SEQ ID NO: 45, 52, 59;

(h) SEQ ID NO: 41, 122, 53;

(i) SEQ ID NO: 41, 123, 53;

(j) SEQ ID NO: 41, 124, 53;

(k) SEQ ID NO: 41, 46, 126;

(l) SEQ ID NO: 41, 46, 127;

(m) SEQ ID NO: 41, 46, 128;

(n) SEQ ID NO: 41, 46, 129;

(o) SEQ ID NO: 41, 122, 128; o

(p) SEQ ID NO: 41, 122, 126;

en donde el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 humana comprende regiones variables de las cadenas pesada y ligera, en donde las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden:

(a) SEQ ID NO: 64, 66, 68;

(b) SEQ ID NO: 64, 66, 69;

(c) SEQ ID NO: 65, 67, 70; o

(d) SEQ ID NO: 64, 66, 71;

en donde el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana.

En una modalidad particular, el anticuerpo anti-TIM3 comprende regiones variables de las cadenas ligera y pesada, en donde:

(a1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de

la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a3) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 123, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a4) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 124, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a5) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a6) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de

la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 127, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a7) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 128, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a8) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 129, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a9) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 128, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a10) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(b1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de

la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 42, 47, 54, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(b2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 42, 125, 54, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(c) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 43, 48, 55, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(d) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 44, 49, 56, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(e) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(f) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de

la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 71, respectivamente;

(g1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 65, 67, 70, respectivamente;

(g2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 71, respectivamente;

(g3) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(h) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 51, 58, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente; o

(i) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de

la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 52, 59, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

en donde el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana.

Un dominio VH, o una o más CDR del mismo, descrito en la presente puede estar unido a un dominio constante para formar una cadena pesada, por ejemplo, una cadena pesada de longitud completa. De manera similar, un dominio VL, o una o más CDR del mismo, descrito en la presente puede estar unido a un dominio constante para formar una cadena ligera, por ejemplo, una cadena ligera de longitud completa. Una cadena pesada de longitud completa (con la excepción de lisina C-terminal (K) o con la excepción de glicina y lisina C-terminal (GK), que pueden estar ausentes) y una cadena ligera de longitud completa se combinan para formar un anticuerpo de longitud completa.

Un dominio VH descrito en la presente se puede fusionar al dominio constante de una IgG humana, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, que son naturales o modificadas, por ejemplo, como se describe adicionalmente en la presente. Por ejemplo, un dominio VH puede comprender la secuencia de aminoácidos de cualquier dominio VH descrito en la presente fusionado con una IgG humana, por ejemplo, una región

constante de IgG1, tal como la siguiente secuencia de aminoácidos del dominio constante de IgG1 humana de tipo silvestre:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 291)

o la de una variante alotípica de SEQ ID NO: 291 y tener las siguientes secuencias de aminoácidos:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 277; los residuos de aminoácidos específicos de alotipo están en negrita y subrayados)

Un dominio VH de un anticuerpo anti-TIM3 pueden comprender la secuencia de aminoácidos de cualquier dominio VH descrito en la presente fusionado con una región constante no efectora, por ejemplo, las secuencias de aminoácidos del dominio constante de IgG1 humana no efectora:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH

TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPC
PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 294; "IgG1.1f", que comprende las sustituciones L234A, L235E, G237A, A330S y P331S, que están subrayadas)

o

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPC
PAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 295; "IgG1.3f", que comprende las sustituciones L234A, L235E y G237A, que están subrayadas)

Por ejemplo, una variante alotípica de IgG1 comprende K97R, D239E y/o L241M (que aparecen subrayados y en negrita más arriba) y la numeración de conformidad con la de SEQ ID NO: 277, 294 y 295. Dentro de la región pesada de longitud completa, por ejemplo, 8C4 (SEQ ID NO: 3) y de conformidad con la numeración EU, estas sustituciones de aminoácidos están enumeradas como K214R, D356E y L358M. En algunas modalidades, la región constante de un anticuerpo anti-TIM3 también puede comprender una o más mutaciones o

sustituciones en los aminoácidos L117, A118, G120, A213 y P214 (que aparecen subrayados más arriba) como se enumeran en la SEQ ID NO: 277, 294 y 295, o L234, A235, G237, A330 y P331, de conformidad con la numeración EU. En otras modalidades, la región constante de un anticuerpo anti-TIM3 comprende una o más mutaciones o sustituciones en los aminoácidos L117A, A118E, G120A, A213S y P214S de SEQ ID NO: 291, o L234A, L235E, G237A, A330S y P331S, de conformidad con la numeración EU. La región constante de un anticuerpo anti-TIM3 también puede comprender una o más mutaciones o sustituciones en L117A, A118E y G120A de SEQ ID NO: 291, o L234A, L235E y G237A, de conformidad con la numeración EU.

De manera alternativa, un dominio VH de un anticuerpo anti-TIM3 puede comprender la secuencia de aminoácidos de cualquier dominio VH descrito en la presente fusionado con una región constante de IgG4 humana, por ejemplo, la siguiente secuencia de aminoácidos de IgG4 humana o variantes de esta:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 292, que comprende S228P).

Un dominio VL descrito en la presente se puede fusionar al dominio constante de una cadena ligera kappa o lambda humana. Por ejemplo, un dominio VL de un anticuerpo anti-TIM3 puede comprender la secuencia de aminoácidos de cualquier dominio VL descrito en la presente fusionado con la siguiente secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa de IgG1 humana:

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 278)

En algunas modalidades, la región constante de la cadena pesada comprende una lisina u otro aminoácido en el C-terminal, por ejemplo, comprende los siguientes últimos aminoácidos: LSPGK (SEQ ID NO: 279) en la cadena pesada. En algunas modalidades, la región constante de la cadena pesada carece de uno o más aminoácidos en el C-terminal, y tiene, por ejemplo, la secuencia C-terminal LSPG (SEQ ID NO: 280) o LSP (SEQ ID NO: 281).

Las secuencias de aminoácidos de ejemplos de cadenas pesada y ligera corresponden a SEQ ID NO: 1-28, 72-111, 301-354 para las cadenas pesadas, y SEQ ID NO: 29-30 y 32-33 para las cadenas ligeras.

En la presente se proporcionan anticuerpos anti-TIM3 humana aislados, o una porción de unión al antígeno de los mismos, que comprenden:

(a1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 301 (o 302) y 29, respectivamente;

(a2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 1 (o 8) y 29, respectivamente;

(a3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 15 (o 22) y 29, respectivamente;

(a4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 303 (o 304) y 29, respectivamente;

(a5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 72 (o 82) y 29, respectivamente;

(a6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 92 (o 102) y 29, respectivamente;

(a7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 305 (o 306) y 29, respectivamente;

(a8) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 73 (o 83) y 29, respectivamente;

(a9) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 93 (o 103) y 29, respectivamente;

(a10) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 307 (o 308) y 29, respectivamente;

(a11) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 74 (o 84) y 29, respectivamente;

(a12) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 94 (o 104) y 29, respectivamente;

(a13) secuencias de las cadenas ligera y pesada que

comprenden la SEQ ID NO: 309 (o 310) y 29, respectivamente;

(a14) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 75 (o 85) y 29, respectivamente;

(a15) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 95 (o 105) y 29, respectivamente;

(a16) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 311 (o 312) y 29, respectivamente;

(a17) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 76 (o 86) y 29, respectivamente;

(a18) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 96 (o 106) y 29, respectivamente;

(a19) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 313 (o 314) y 29, respectivamente;

(a20) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 77 (o 87) y 29, respectivamente;

(a21) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 97 (o 107) y 29, respectivamente;

(a22) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 315 (o 316) y 29, respectivamente;

(a23) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 78 (o 88) y 29, respectivamente;

(a24) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 98 (o 108) y 29, respectivamente;

(a25) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 317 (o 318) y 29, respectivamente;

(a26) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 79 (o 89) y 29, respectivamente;

(a27) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 99 (o 109) y 29, respectivamente;

(a28) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 319 (o 320) y 29, respectivamente;

(a29) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 349 (o 350) y 29, respectivamente;

(a30) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 351 (o 352) y 29, respectivamente;

(a31) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 353 (o 354) y 29, respectivamente;

(b1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 321 (o 322) y 30, respectivamente;

(b2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 2 (o 9) y 30, respectivamente;

(b3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 16 (o 23) y 30, respectivamente;

(b4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 323 (o 324) y 30, respectivamente;

(b5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 80 (o 90) y 30, respectivamente;

(b6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 100 (o 110) y 30, respectivamente;

(b7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que

comprenden la SEQ ID NO: 325 (o 326) y 30, respectivamente;

(c1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 327 (o 328) y 30, respectivamente;

(c2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 3 (o 10) y 30, respectivamente;

(c3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 17 (o 24) y 30, respectivamente;

(c4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 329 (o 330) y 30, respectivamente;

(d1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 331 (o 332) y 29, respectivamente;

(d2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 4 (o 11) y 29, respectivamente;

(d3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 18 (o 25) y 29, respectivamente;

(d4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 333 (o 334) y 29, respectivamente;

(e1.1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 32, respectivamente;

(e1.2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 33, respectivamente;

(e1.3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 31,

respectivamente;

(e2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 5 (o 12) y 33, respectivamente;

(e3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 19 (o 26) y 33, respectivamente;

(e4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 337 (o 338) y 33, respectivamente;

(e5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 81 (o 91) y 33, respectivamente;

(e6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 101 (o 111) y 33, respectivamente;

(e7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 339 (o 340) y 33, respectivamente;

(f1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 341 (o 342) y 29, respectivamente;

(f2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 6 (o 13) y 29, respectivamente;

(f3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 20 (o 27) y 29, respectivamente;

(f4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 343 (o 344) y 29, respectivamente;

(g1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 345 (o 346) y 30, respectivamente;

(g2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 7 (o 14) y 30, respectivamente;

(g3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 21 (o 28) y 30, respectivamente; o

(g4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 347 (o 348) y 30, respectivamente;

en donde el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una combinación de secuencias de las cadenas pesada y ligera indicadas en la presente, por ejemplo, en el párrafo anterior, en donde el anticuerpo comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, y también puede comprender al menos un puente disulfuro que une las dos cadenas pesadas. Los anticuerpos también pueden comprender puentes disulfuro que unen cada una de las cadenas ligeras con cada una de las cadenas pesadas.

Las cadenas ligera y pesada que comprenden una secuencia de aminoácidos que es al menos 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % idéntica a cualquiera de las cadenas ligera o pesada que se muestran en la presente (o sus regiones variables), por ejemplo, SEQ ID NO: 1-33, 72-111 y 301-354 se pueden usar para formar anticuerpos anti-TIM3 humana que tienen las características deseadas, por ejemplo, aquellas que también se describen en la presente. Los ejemplos de variantes son aquellos que comprenden una variación alotípica, por ejemplo, en el dominio constante,

y/o una mutación en la región variable o constante, tales como las mutaciones descritas en la presente. Las cadenas pesada y ligera que comprenden una secuencia de aminoácidos que difiere en, como máximo, 1-30, 1-25, 1-20, 1-15, 1-10, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 o 1 aminoácido (mediante sustitución, adición o supresión) de cualquiera de las cadenas ligera o pesada que se muestran en la presente (o sus regiones variables), se pueden usar para formar anticuerpos anti-TIM3 humana que tienen las características deseadas, por ejemplo, aquellas que también se describen en la presente.

En diversas modalidades, los anticuerpos descritos anteriormente presentan 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, 10 o más, 11 o más, 12 o más, 13 o más, 14 o más, 15 o más, o todas las siguientes propiedades funcionales:

(1) unión a TIM3 humana soluble, por ejemplo, con una K_D de 10 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(2) unión a TIM3 de mono cinomólogo soluble, por ejemplo, con una K_D de 100 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 100 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(3) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 1 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01

ug/ml a 1 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(4) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(5) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una EC de 20 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 20 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(6) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(7) inducción o mejora de la activación de linfocitos T (por ejemplo, mediante bloqueo o reducción del efecto inhibidor de TIM3), como se demuestra mediante (i) el aumento de la producción de IFN-γ en linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL) y/o (ii) la mejora en la proliferación de linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(8) estimulación de la proliferación de los linfocitos T en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(9) inhibición de la unión de fosfatidilserina a TIM3, por ejemplo, como se mide mediante el ensayo de bloqueo "en serie" de PS-hTIM3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(10) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;

(11) unión a una de las siguientes regiones del dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 290): (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298); (c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298, respectivamente); y (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(12) unión reducida a TIM3 humana, en donde uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 (como se numeran en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(13) competencia en cualquier dirección o en ambas direcciones para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo que

comprende los dominios VH y VL de cualquiera de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17 y TIM3.18, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(14) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368), según se determina mediante HDX-MS, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(15) interacción de las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos; numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)); y/o

(16) (a) unión reducida a TIM3 humana, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 y, opcionalmente, D104 y Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre; (b) unión a ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante

HDX-MS, como se describe en los Ejemplos; y/o (c) competencia o bloqueo cruzado con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

Tales anticuerpos incluyen, por ejemplo, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados o anticuerpos quiméricos.

En una modalidad, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se unen a un epítopo conformacional.

En una modalidad, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se unen a residuos de aminoácidos en la siguiente región del dominio extracelular de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290):

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDE RDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMND (SEQ ID NO: 299), que corresponden a los residuos de aminoácidos 1-99 del dominio extracelular de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290) o los aminoácidos 22 a 120 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286.

En una modalidad, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se unen a residuos de aminoácidos en la siguiente región del dominio extracelular de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290): CPVFECG (SEQ ID NO: 296), que corresponden a los residuos de aminoácidos 37-43 del dominio extracelular de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290).

En una modalidad, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se unen a residuos de aminoácidos en la siguiente región del dominio extracelular de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290): WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297), que corresponden a los residuos de aminoácidos 57-83 del dominio extracelular de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290).

En una modalidad, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se unen a residuos de aminoácidos en la siguiente región del dominio extracelular de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290): RIQIPGIMND (SEQ ID NO:298), que corresponden a los residuos de aminoácidos 90-99 del dominio extracelular de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290).

En una modalidad, los anticuerpos anti-TIM3 tienen el mismo patrón de unión a TIM3 humana mutada y de tipo silvestre que el de uno o más de los anticuerpos 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 y TIM3.2 a TIM3.18. En una modalidad, un anticuerpo anti-TIM3 se une a los residuos de aminoácidos en las siguientes regiones del dominio extracelular de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290): CPVFECG (SEQ ID NO: 296), WTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLAD (SEQ ID NO: 297) y/o RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298).

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a (1) ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) o (2) ^{40}YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 369), ^{66}VVLRTDERDVNY^{77}

(SEQ ID NO: 370), ^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95} (SEQ ID NO: 371), ^{110}CRIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 372) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante HDX-MS, como se describe, por ejemplo, en los Ejemplos. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 interactúa con las regiones de los residuos de aminoácidos 40-62 y 111-127 de hTIM3, pero no interactúa significativamente con otras regiones, tales como la región que se encuentra en el N-C-terminal respecto al residuo de aminoácidos Y40, la región ubicada entre los residuos de aminoácidos E62 y R111, y la región que se encuentra en el C-terminal con respecto al residuo de aminoácidos L127, según se determina mediante HDX-MS, como se describe, por ejemplo, en los Ejemplos.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 tiene unión reducida a TIM3 humana, en donde uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 (como se enumeran en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre, y el anticuerpo se une a (1) ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) o (2) ^{40}YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 369), ^{66}VVLRTDERDVNY^{77} (SEQ ID NO: 370), ^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95} (SEQ ID NO: 371), ^{110}CRIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 372) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante

HDX-MS, como se describe, por ejemplo, en los Ejemplos.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 tiene un patrón similar de unión a TIM3 humana mutada y de tipo silvestre a aquel de TIM3.18.IgG1.3 o 13A3, es decir, el anticuerpo:

(i) se une a (1) ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), por ejemplo, pero no se une significativamente a (a) péptidos que tienen secuencias ubicadas en el N-terminal del residuo de aminoácido 49; (b) péptidos que tienen secuencias ubicadas entre los residuos de aminoácidos 62 y 111 (por ejemplo, ^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95} (SEQ ID NO: 371)); y (c) péptidos que tienen secuencias ubicadas en el C-terminal del residuo de aminoácidos 127, según se determina mediante HDX-MS (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos);

(ii) no logra unirse a TIM3 humana, o tiene unión significativamente reducida a TIM3 humana, con una o más de las siguientes mutaciones de aminoácidos, según se determina, por ejemplo, usando un método de expresión en la superficie de levadura (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos): C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 y, opcionalmente, D104 y Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)); y/o

(iii) tiene interacción de las regiones variables

de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos; numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)).

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 72-111, 305-354, 325-326 y 339-340, y/o la cadena ligera se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 29-33.

Como se analiza con mayor detalle en la presente, la región constante de la cadena pesada de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente puede ser de cualquier isotipo, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, o combinaciones de los mismos y/o modificaciones de los mismos. Un anticuerpo anti-TIM3 puede tener función efectora o puede tener función efectora reducida o inexistente. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 comprenden una región constante de la cadena pesada modificada que proporciona mejores propiedades al anticuerpo.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3

comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 72-111 y 349-352, y/o la cadena ligera se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 29-33.

III. Anticuerpos que tienen secuencias particulares de línea germinal

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una región variable de la cadena pesada de un gen de inmunoglobulina particular de la cadena pesada de una línea germinal y/o una región variable de la cadena ligera de un gen de inmunoglobulina particular de la cadena ligera de la línea germinal.

Como se demuestra en la presente, se prepararon los anticuerpos humanos específicos contra TIM3 que comprenden una región variable de la cadena pesada que es el producto del gen 4-39 VH, gen 4-59 VH, gen 1-46 VH, gen 3-11 VH, gen 4-17 VH, gen 6-19 VH, gen 6-13 VH, gen JH5b VH y/o gen JH6b VH de la línea germinal humana, o deriva de los mismos. En consecuencia, en la presente se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que comprenden una región variable de la cadena pesada que es el producto de un gen de la línea germinal VH humana, o que deriva del mismo, seleccionado del grupo que consiste en: VH 4-39, VH 4-59, VH 1-46, VH 3-11, VH 4-17, VH 3-10, VH6-19, VH 6-13, VH JH5b, VH JH6b y cualquier

combinación de los mismos.

Se prepararon los anticuerpos humanos específicos contra TIM3 que comprenden una región variable de la cadena ligera que es el producto del gen VK A27, gen JK5 VK, gen JK4 VK, gen L18 VK y/o gen JK1 VK de la línea germinal humana, o que deriva de los mismos. En consecuencia, en la presente se proporcionan anticuerpos monoclonales aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que comprenden una región variable de la cadena ligera que es el producto de un gen de la línea germinal VK humana, o que deriva del mismo, seleccionado del grupo que consiste en: VK A27, VK JK5, VK JK4, VK L18, VK JK1 y cualquier combinación de los mismos.

Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente incluyen aquellos que comprenden una región variable de la cadena pesada que es el producto de uno de los genes VH de la línea germinal humana antes mencionados, o que deriva de los mismos, y que también comprenden una región variable de la cadena ligera que es el producto de uno de los genes VK de la línea germinal humana antes mencionados, o que deriva de los mismos, como se muestra en las Figuras.

Como se usa en la presente, un anticuerpo humano que comprende regiones variables de las cadenas pesada y ligera que son “el producto de” o “derivan de” una secuencia particular de la línea germinal si las regiones variables del anticuerpo se obtienen de un sistema que usa genes de

inmunoglobulina de la línea germinal humana. Tales sistemas incluyen inmunizar un ratón transgénico que tiene genes de inmunoglobulina humana con el antígeno de interés o cribar una genoteca de inmunoglobulina humana expresada en fago con el antígeno de interés. Un anticuerpo humano que es "el producto de" o "deriva de" una secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana se pueden identificar como tal comparando la secuencia de aminoácidos del anticuerpo humano con las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas de la línea germinal humana y seleccionando la secuencia de inmunoglobulinas de la línea germinal humana que está más cerca en secuencia (es decir, que tiene mayor % de identidad) de la secuencia del anticuerpo humano. Un anticuerpo humano que es "el producto de" o "deriva de" una secuencia particular de inmunoglobulinas de la línea germinal humana puede contener diferencias de aminoácidos en comparación con la secuencia de la línea germinal, debido a, por ejemplo, mutaciones somáticas naturales o una introducción intencional de mutaciones dirigidas al sitio. Sin embargo, un anticuerpo humano seleccionado es, en general, al menos 90 % idéntico en cuanto a la secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos codificada por un gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana y contiene residuos de aminoácidos que identifican el anticuerpo humano como humano cuando se compara con las secuencias de aminoácidos de inmunoglobulina

de la línea germinal de otras especies (por ejemplo, secuencias de la línea germinal murina). En determinados casos, un anticuerpo humano puede ser al menos 95 %, o incluso al menos 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntico en cuanto a la secuencia de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. Por lo general, un anticuerpo humano derivado de una secuencia particular de la línea germinal humana expresará no más de 10 diferencias de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En determinados casos, el anticuerpo humano puede expresar no más de 5, o incluso no más de 4, 3, 2 o 1 diferencia de aminoácido de la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal.

IV. Anticuerpos homólogos

En la presente se incluyen los anticuerpos que tienen regiones variables de las cadenas ligera y pesada que comprenden secuencias de aminoácidos que son homólogas a las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente, y en donde los anticuerpos retienen las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente.

Por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3 aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, puede comprender una

región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera, en donde:

(a) la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 34-40, 112-121 y 364, o comprende 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25 o 1-50 cambios de aminoácidos (es decir, sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos) con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 34-40, 112-121 y 364, en donde, opcionalmente, la región variable de la cadena pesada comprende las secuencias de CDR de uno de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente;

(b) la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 60-63, o comprende 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25 o 1-50 cambios de aminoácidos (es decir, sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos) con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 60-63, en donde, opcionalmente, la región variable de la cadena ligera comprende las secuencias de CDR de uno de los

anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente;

(c) el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana, y

(d) el anticuerpo presenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o todas las propiedades funcionales siguientes:

(1) unión a TIM3 humana soluble, por ejemplo, con una K_D de 10 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(2) unión a TIM3 de mono cinomólogo soluble, por ejemplo, con una K_D de 100 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 100 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(3) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 1 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 1 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(4) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(5) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 20 ug/ml o menos (por

ejemplo, 0.01 ug/ml a 20 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(6) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(7) inducción o mejora de la activación de linfocitos T (por ejemplo, mediante bloqueo o reducción del efecto inhibidor de TIM3), como se demuestra mediante (i) el aumento de la producción de IFN-γ en linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL) y/o (ii) la mejora en la proliferación de linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(8) estimulación de la proliferación de los linfocitos T en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(9) inhibición de la unión de fosfatidilserina a TIM3, por ejemplo, como se mide mediante el ensayo de bloqueo “en serie” de PS-hTIM3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(10) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a

TIM3 en las células;

(11) unión a una de las siguientes regiones del dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 290): (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298); (c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298, respectivamente); y (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(12) unión reducida a TIM3 humana, en donde uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 (como se numeran en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(13) competencia en cualquier dirección o en ambas direcciones para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo que comprende los dominios VH y VL de cualquiera de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17 y TIM3.18, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(14) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368), según se determina mediante HDX-MS, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(15) interacción de las regiones variables de las

cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos; numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)); y/o

(16) (a) unión reducida a TIM3 humana, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 y, opcionalmente, D104 y Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre; (b) unión a ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante HDX-MS, como se describe en los Ejemplos; y/o (c) competencia o bloqueo cruzado con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

En diversas modalidades, el anticuerpo puede presentar 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, o todas las propiedades funcionales enumeradas de (1) a (16) anteriormente. El anticuerpo puede ser, por ejemplo, un anticuerpo humano, un

anticuerpo humanizado o un anticuerpo quimérico.

Un anticuerpo anti-TIM3 aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, puede comprender una cadena pesada y una cadena ligera, en donde:

(a) la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-28, 72-111 y 349-352, o comprende 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25 o 1-50 cambios de aminoácidos (es decir, sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos) con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-28, 72-111 y 349-352, siempre que, en algunas modalidades, si la secuencia es la de una cadena pesada no efectora, no se modifican las mutaciones que forman la cadena pesada no efectora (por ejemplo, no se modifican R214, A234, E235, A237, S330 y S331) para las regiones constantes de IgG1.1, y no se modifican R214, A234 y E235 para las regiones constantes de IgG1.3, en donde opcionalmente la región variable de la cadena pesada comprende las secuencias de CDR de uno de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente;

(b) la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos

seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 29-31, o comprende 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25 o 1-50 cambios de aminoácidos (es decir, sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos) con respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 29-31, en donde, opcionalmente, la región variable de la cadena ligera comprende las secuencias de CDR de uno de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente;

(c) el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana, y

(d) el anticuerpo presenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o todas las propiedades funcionales siguientes:

(1) unión a TIM3 humana soluble, por ejemplo, con una K_D de 10 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(2) unión a TIM3 de mono cinomólogo soluble, por ejemplo, con una K_D de 100 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 100 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(3) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 1 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 1 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante

citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(4) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(5) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 20 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 20 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(6) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(7) inducción o mejora de la activación de linfocitos T (por ejemplo, mediante bloqueo o reducción del efecto inhibidor de TIM3), como se demuestra mediante (i) el aumento de la producción de IFN-γ en linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL) y/o (ii) la mejora en la proliferación de linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(8) estimulación de la proliferación de los

linfocitos T en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(9) inhibición de la unión de fosfatidilserina a TIM3, por ejemplo, como se mide mediante el ensayo de bloqueo "en serie" de PS-hTIM3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(10) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;

(11) unión a una de las siguientes regiones del dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 290): (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298); (c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298, respectivamente); y (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(12) unión reducida a TIM3 humana, en donde uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 (como se numeran en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(13) competencia en cualquier dirección o en ambas direcciones para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo que comprende los dominios VH y VL de cualquiera de 13A3, 3G4,

17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4, TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17 y TIM3.18, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(14) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368), según se determina mediante HDX-MS, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(15) interacción de las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos; numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)); y/o

(16) (a) unión reducida a TIM3 humana, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 y, opcionalmente, D104 y Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre; (b) unión a ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante HDX-MS, como se describe en los Ejemplos; y/o (c) competencia

o bloqueo cruzado con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

También se proporcionan anticuerpos anti-TIM3 que comprenden una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y/o CDR3 de VL que difieren de la CDR correspondiente de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 en 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 o 1-5 cambios de aminoácidos (es decir, sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende 1-5 cambios de aminoácidos en cada una de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de las CDR con respecto a la secuencia correspondiente en 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende un total de 1-5 cambios de aminoácidos en todas las CDR con respecto a las CDR en 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende CDR de VH y VL que consisten en aquellas de 13A3, en donde uno o más de los aminoácidos en una o más de las CDR son aquellas de uno de los otros anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente.

Por ejemplo, en algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una CDR1 de VH que comprende una o más

modificaciones de aminoácidos con respecto a SRSYYWG (SEQ ID NO: 41) y puede comprender, por ejemplo, la siguiente secuencia degenerada: $X_1X_2X_3X_4YX_5X_6$ (SEQ ID NO: 282), en donde X1 es cualquier aminoácido, por ejemplo, S o ninguno; X_2 es cualquier aminoácido, por ejemplo, R o ninguno; X_3 es cualquier aminoácido, por ejemplo, S, R o D; X4 es cualquier aminoácido, por ejemplo, Y o H; X_5 es cualquier aminoácido, por ejemplo, W o M; y X_6 es cualquier aminoácido, por ejemplo, G, N, S o H.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una CDR2 de VH que comprende una o más modificaciones de aminoácidos con respecto a SIYYSGFTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 46) y puede comprender, por ejemplo, la siguiente secuencia degenerada: $X_1IX_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8YX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 283), en donde X1 es cualquier aminoácido, por ejemplo, S, Y, I o F; X2 es cualquier aminoácido, por ejemplo, Y, H, N o S; X3 es cualquier aminoácido, por ejemplo, Y, P, G, T o S; X4 es cualquier aminoácido, por ejemplo, S, T, R o G; X5 es cualquier aminoácido, por ejemplo, F, S o D; X6 es cualquier aminoácido, por ejemplo, S, T o I; X7 es cualquier aminoácido, por ejemplo, I o ninguno; X8 es cualquier aminoácido, por ejemplo, Y, N o I; X9 es cualquier aminoácido, por ejemplo, N, Q, S o A; X10 es cualquier aminoácido, por ejemplo, P, S, Q o D; X11 es cualquier aminoácido, por ejemplo, S o K; X12 es cualquier aminoácido,

por ejemplo, L, F o V; X13 es cualquier aminoácido, por ejemplo, K o Q; y X14 es cualquier aminoácido, por ejemplo, S o G.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una CDR3 de VH que comprende una o más modificaciones de aminoácidos con respecto a GGPYGDYAHWFDP (SEQ ID NO: 53) y puede comprender, por ejemplo, la siguiente secuencia degenerada: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}YGX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ (SEQ ID NO: 284), en donde X1 es cualquier aminoácido, por ejemplo, D, E o ninguno; X2 es cualquier aminoácido, por ejemplo, F, G o ninguno; X3 es cualquier aminoácido, por ejemplo, Y o ninguno; X4 es cualquier aminoácido, por ejemplo, G, S o ninguno; X5 es cualquier aminoácido, por ejemplo, G, T o S; X6 es cualquier aminoácido, por ejemplo, G o S; X7 es cualquier aminoácido, por ejemplo, N, W o ninguno; X8 es cualquier aminoácido, por ejemplo, Y, S, E o ninguno; X9 es cualquier aminoácido, por ejemplo, Y o ninguno; X10 es cualquier aminoácido, por ejemplo, P o Y; X11 es cualquier aminoácido, por ejemplo, D o ninguno; X12 es cualquier aminoácido, por ejemplo, Y o ninguno; X13 es cualquier aminoácido, por ejemplo, A o ninguno; X14 es cualquier aminoácido, por ejemplo, H o ninguno; X15 es cualquier aminoácido, por ejemplo, W o ninguno; X16 es cualquier aminoácido, por ejemplo, F o M; X17 es cualquier aminoácido, por ejemplo, D o E; y X18 es cualquier aminoácido, por

ejemplo, P, I, V, Y o L.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una CDR3 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 53-59 y 126-129.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una CDR1 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 65.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una CDR2 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos como se indica en la SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 67.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una CDR3 de VL que comprende una o más modificaciones de aminoácidos con respecto a QQYGSSPIT (SEQ ID NO: 68) y puede comprender, por ejemplo, la siguiente secuencia degenerada: $QQX_1X_2SX_3X_4X_5T$ (SEQ ID NO: 285), en donde X_1 es cualquier aminoácido, por ejemplo, F o Y; X_2 es cualquier aminoácido, por ejemplo, N o G; X_3 es cualquier aminoácido, por ejemplo, Y o S; X_4 es cualquier aminoácido, por ejemplo, P o ninguno; X_5 es cualquier aminoácido, por ejemplo, I, R o L.

Los anticuerpos que tienen secuencias homólogas a aquellas de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 8C4 o cualquiera

de TIM3.2 a TIM3.18, por ejemplo, las regiones VH y VL de SEQ ID NO: 34-40, 112-121 o 364, y SEQ ID NO: 60-63, respectivamente, o las cadenas ligera y pesada de SEQ ID NO: 1-28, 72-111 o 349-352, y SEQ ID NO: 29-33, respectivamente, o las CDR, se pueden obtener mediante mutagénesis (por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio o mediada por PCR) de moléculas de ácidos nucleicos que codifican SEQ ID NO: 167-173 y/o SEQ ID NO: 193-196 o SEQ ID NO: 134-161 y/o SEQ ID NO: 162-166, y luego mediante la evaluación del anticuerpo alterado modificado para la función retenida (es decir, las funciones antes establecidas en (1) a (16)) usando los ensayos funcionales descritos en la presente.

V. Anticuerpos con modificaciones conservadoras

Los anticuerpos anti-TIM3 pueden comprender una región variable de la cadena pesada que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 y una región variable de la cadena ligera que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, en donde una o más de estas secuencias de CDR comprende secuencias de aminoácidos específicas en función de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente (por ejemplo, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18), o modificaciones conservadoras de los mismos, y en donde los anticuerpos retienen las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente. En consecuencia, un anticuerpo anti-TIM3 aislado, o

la porción de unión al antígeno del mismo, puede comprender una región variable de la cadena pesada que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, y una región variable de la cadena ligera que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, en donde:

(a) la secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 53-59 y 126-129, y modificaciones conservadores de estas, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 o 1-5 sustituciones de aminoácidos conservadoras, en donde, opcionalmente, la región variable de la cadena pesada comprende las secuencias de CDR de uno de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente;

(b) la secuencia de CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 68-71, y modificaciones conservadores de estas, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 o 1-5 sustituciones de aminoácidos conservadoras, en donde, opcionalmente, la región variable de la cadena ligera comprende las secuencias de CDR de uno de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente;

(c) el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana, y

(d) el anticuerpo presenta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o todas las características siguientes:

(1) unión a TIM3 humana soluble, por ejemplo, con una K_D de 10 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(2) unión a TIM3 de mono cinomólogo soluble, por ejemplo, con una K_D de 100 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 100 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(3) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 1 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 1 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(4) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(5) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 20 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 20 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(6) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la

membrana, por ejemplo, con una K_D de 1 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(7) inducción o mejora de la activación de linfocitos T (por ejemplo, mediante bloqueo o reducción del efecto inhibidor de TIM3), como se demuestra mediante (i) el aumento de la producción de IFN-γ en linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL) y/o (ii) la mejora en la proliferación de linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(8) estimulación de la proliferación de los linfocitos T en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(9) inhibición de la unión de fosfatidilserina a TIM3, por ejemplo, como se mide mediante el ensayo de bloqueo “en serie” de PS-hTIM3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(10) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;

(11) unión a una de las siguientes regiones del dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 290): (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298);

(c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298, respectivamente); y (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(12) unión reducida a TIM3 humana, en donde uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 (como se numeran en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(13) competencia en cualquier dirección o en ambas direcciones para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo que comprende los dominios VH y VL de cualquiera de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17 y TIM3.18, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(14) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368), según se determina mediante HDX-MS, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(15) interacción de las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y,

opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos; numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)); y/o

(16) (a) unión reducida a TIM3 humana, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 y, opcionalmente, D104 y Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre; (b) unión a ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante HDX-MS, como se describe en los Ejemplos; y/o (c) competencia o bloqueo cruzado con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

En una modalidad, la secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 46-52 y 122-125, y modificaciones conservadoras de estas, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 o 1-5 sustituciones conservadoras de aminoácidos; y la secuencia de CDR2 de la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de

aminoácidos de SEQ ID NO: 66-67, y modificaciones conservadoras de estas, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 o 1-5 sustituciones conservadoras de aminoácidos.

En otra modalidad, la secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 41-45, y modificaciones conservadoras de estas, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 o 1-5 sustituciones conservadoras de aminoácidos; y la secuencia de CDR1 de la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 64-65, y modificaciones conservadoras de estas, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4 o 1-5 sustituciones conservadoras de aminoácidos.

En diversas modalidades, el anticuerpo puede presentar 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, o todas las propiedades funcionales enumeradas de (1) a (16) anteriormente. Tales anticuerpos pueden ser, por ejemplo, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados o anticuerpos quiméricos.

Las sustituciones conservadoras de aminoácidos también se pueden realizar en porciones de anticuerpos distintas de las CDR o adicionales a estas. Por ejemplo, las modificaciones conservadoras de aminoácidos se pueden

realizar en una región de marco o en la región Fc. Una región variable o una cadena ligera o pesada pueden comprender 1, 2, 3, 4, 5, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25 o 1-50 sustituciones conservadoras de aminoácidos con respecto a las secuencias de anticuerpos anti-TIM3 proporcionadas en la presente. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una combinación de modificaciones conservadoras y no conservadoras de aminoácidos.

VI. Anticuerpos que se unen al mismo epítopo o que compiten por la unión

También se proporcionan anticuerpos que compiten para unirse a TIM3 humana con uno o más de los anticuerpos anti-TIM3 particulares descritos en la presente (por ejemplo, los anticuerpos 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 y/o TIM3.2-TIM3.18). Los anticuerpos que compiten se pueden identificar en función de su capacidad para inhibir de manera competitiva la unión a TIM3 humana de uno o más de los anticuerpos monoclonales 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 y/o TIM3.2-TIM3.18 en ensayos de unión a TIM3 estándares. Por ejemplo, se pueden usar ensayos ELISA estándares o ensayos ELISA competitivos en donde una proteína TIM3 humana recombinante se inmoviliza en la placa, se agregan diversas concentraciones del primer anticuerpo no etiquetado, la placa se lava, se agrega el segundo anticuerpo etiquetado, y se mide la cantidad de etiqueta. Si el aumento de concentración

del (primer) anticuerpo no etiquetado (también denominado "anticuerpo de bloqueo") inhibe la unión del (segundo) anticuerpo etiquetado, se dice que el primer anticuerpo inhibe la unión del segundo anticuerpo al objetivo en la placa, o se dice que compite con la unión del segundo anticuerpo. De manera adicional o alternativa, se puede usar el análisis BIACORE® para evaluar la capacidad de los anticuerpos para competir. La capacidad de un anticuerpo de prueba para inhibir la unión de un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente a TIM3 demuestra que el anticuerpo de prueba puede competir con el anticuerpo para la unión a TIM3 humana.

En consecuencia, en la presente se proporcionan anticuerpos anti-TIM3 que inhiben la unión de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente a TIM3 en células, por ejemplo, linfocitos T activados, en al menos 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % y/o cuya unión a TIM3 humana en células, por ejemplo, linfocitos T activados, se inhibe en al menos 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %, por ejemplo, como se mide mediante ELISA o FACS, tal como mediante el uso del ensayo descrito en el siguiente párrafo.

Un ejemplo de experimento de competencia para

determinar, por ejemplo, si un primer anticuerpo bloquea la unión de (es decir, “compite con”) un segundo anticuerpo se puede realizar como se describe en los Ejemplos o de la siguiente manera: se preparan linfocitos T humanos activados de la siguiente manera: se aíslan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre humana usando gradiente Ficoll y se activan con 10 µg/ml de fitohemaglutinina (PHA-L) (USBiol#P3370-30) y 200 IU/ml de IL-2 recombinante (Peprotech#200-02) durante 3 días. Los linfocitos T activados se vuelven a suspender en amortiguador FACS (PBS con 5 % de suero bovino fetal) y se siembran a 10^5 células por pocillo de muestra en una placa de 96 pocillos. La placa se coloca sobre hielo, luego se agrega el primer anticuerpo no conjugado en concentraciones que varían de 0 a 50 µg/ml (titulación triple de una concentración máxima de 50 µg/ml). Se puede usar una IgG no relacionada como un control de isotipo para el primer anticuerpo y se puede agregar en la misma concentración (titulación triple de una concentración máxima de 50 µg/ml). Una muestra incubada previamente con 50 µg/ml del segundo anticuerpo no etiquetado se puede incluir como control positivo para el bloqueo total (100 % de inhibición), y una muestra sin anticuerpo en la incubación principal se puede usar como control negativo (sin competencia; 0 % de inhibición). Después de 30 minutos de incubación, el segundo anticuerpo etiquetado, por ejemplo,

biotinilado, se agrega en una concentración de 2 µg/ml por pocillo sin lavado. Las muestras se incuban durante 30 minutos más en hielo. Los anticuerpos no unidos se retiran lavando las células con amortiguador FACS. El segundo anticuerpo etiquetado unido a células se detecta con un agente que detecta la etiqueta, por ejemplo, estreptavidina conjugada con PE (Invitrogen, catalog#S21388) para detectar biotina. Las muestras se obtienen en un citómetro de flujo FACS Calibur (BD, San Jose) y se analizan con el software Flowjo® (Tree Star, Inc, Ashland, OR). Los resultados se pueden representar como el % de inhibición (es decir, restando del 100 % la cantidad de etiqueta en cada concentración dividida por la cantidad de etiqueta obtenida sin anticuerpo de bloqueo). Por lo general, el mismo experimento luego se realiza al revés, es decir, el primer anticuerpo es el segundo anticuerpo, y el segundo anticuerpo es el primer anticuerpo.

En algunas modalidades, un anticuerpo bloquea al menos parcialmente (por ejemplo, al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %) o completamente (100 %) la unión de otro anticuerpo al objetivo, por ejemplo, TIM3 humana o una porción del mismo, e independientemente de si la inhibición se produce cuando uno o el otro anticuerpo es el primer anticuerpo. Un primer anticuerpo y un segundo anticuerpo “bloquean de manera cruzada” la unión del otro al

objetivo cuando los anticuerpos compiten entre sí en las dos direcciones, es decir, en experimentos de competencia en donde el primer anticuerpo se agrega primero y en experimentos de competencia en donde el segundo anticuerpo se agrega primero.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 se unen al mismo epítopo que los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente (por ejemplo, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 y/o TIM3.2-TIM3.18), por ejemplo, según se determina mediante una técnica de mapeo de epítopos determinada. Las técnicas para determinar anticuerpos que se unen al "mismo epítopo en TIM3" con los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente incluyen, por ejemplo, métodos de mapeo de epítopos, tales como análisis de rayos X de cristales de complejos antígeno:anticuerpo, que proporciona la resolución atómica del epítopo. Otros métodos controlan la unión del anticuerpo a los fragmentos de antígeno o variaciones mutadas del antígeno en donde la pérdida de la unión debido a una modificación de un residuo de aminoácido dentro de la secuencia de antígenos es considerada a menudo como un indicador de un componente de epítopo (véase la Figura 20). Asimismo, también se pueden usar métodos computacionales combinatorios para el mapeo de epítopos. Los métodos también pueden depender de la capacidad de un anticuerpo de interés para aislar por afinidad péptidos

cortos específicos (ya sea en forma tridimensional nativa o en forma desnaturalizada) de colecciones de péptidos de expresión en fago combinatorias. Los péptidos luego son considerados como derivaciones para la definición del epítopo correspondientes al anticuerpo utilizado para analizar la colección de péptidos. Para el mapeo de epítopos, también se desarrollaron algoritmos computacionales que han demostrado mapear epítopos discontinuos conformacionales.

Los anticuerpos que compiten por la unión con, o que se unen al mismo epítopo que, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden identificar mediante métodos conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, los ratones pueden ser inmunizados con TIM3 humana como se describe en la presente, los hibridomas producidos y los anticuerpos monoclonales resultantes analizados para determinar la capacidad de competir con un anticuerpo descrito en la presente por la unión a TIM3 humana. Los ratones también se pueden inmunizar con un fragmento más pequeño de TIM3 que contiene el epítopo al que se fije el anticuerpo. El epítopo o la región que comprende el epítopo se pueden localizar mediante, por ejemplo, análisis de unión a una serie de péptidos superpuestos que abarcan TIM3. De manera alternativa, el método de Jespers *et al.*, Biotechnology 12:899, 1994 se puede usar para guiar la selección de anticuerpos que tienen el mismo epítopo y, por

lo tanto, propiedades similares al anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente. Usando la expresión en fago, la cadena pesada del anticuerpo anti-TIM3 se aparea, en primer lugar, con un repertorio de cadenas ligeras (humanas) para seleccionar un anticuerpo que se une a TIM3, y luego la nueva cadena ligera se aparea con un repertorio de cadenas pesadas (humanas) para seleccionar un anticuerpo que se une a TIM3 (humana) que tiene el mismo epítopo o la misma región de epítopo que un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente. De manera alternativa, las variantes de un anticuerpo descrito en la presente se pueden obtener mediante mutagénesis de cADN que codifica las cadenas ligera y pesada del anticuerpo.

La mutagénesis de barrido de alanina, como se describe en Cunningham and Wells (1989) Science 244: 1081-1085, o alguna otra forma de mutagénesis puntual de residuos de aminoácidos en TIM3 también se pueden usar para obtener características de unión al anticuerpo contra TIM3.

Las características de unión de un anticuerpo específico también se pueden determinar evaluando la unión del anticuerpo a péptidos que comprenden fragmentos de TIM3, por ejemplo, fragmentos desnaturalizados o no desnaturalizados. Una serie de péptidos superpuestos que abarcan la secuencia de TIM3 (por ejemplo, TIM3 humana) se puede sintetizar y analizar para determinar la unión, por

ejemplo, en un ELISA directo, un ELISA competitivo (en donde el péptido se evalúa para determinar su capacidad de prevenir la unión de un anticuerpo a TIM3 unido a una pocillo de una placa de microtitulación), o en un chip.

Las características de unión de los anticuerpos anti-TIM3 también se pueden obtener mediante huella proteica basada en MS, tal como espectrometría de masa de intercambio de hidrógeno/deuterio (HDX-MS) y oxidación fotoquímica rápida de proteínas (FPOP). Se puede llevar a cabo HDX-MS, por ejemplo, como se describe en WO2015/18735 y en Wei *et al.* (2014) Drug Discovery Today 19:95, cuyos métodos se incorporan específicamente en la presente por referencia. Se lleva a cabo FPOP como se describe, por ejemplo, en Hambley and Gross (2005) J. American Soc. Mass Spectrometry 16:2057, cuyos métodos se incorporan específicamente en la presente por referencia.

Las características de unión de los anticuerpos anti-TIM3 también se puede obtener mediante métodos estructurales, tales como determinación de la estructura de cristal mediante rayos X (por ejemplo, WO2005/044853), modelado molecular y espectroscopía por resonancia magnética nuclear (RMN), que incluye determinación por RMN de velocidades de intercambio de H-D de hidrógenos de amida lábil en TIM3 cuando se encuentran libres y cuando están unidos en un complejo con un anticuerpo de interés (Zinn-

Justin *et al*. (1992) Biochemistry 31, 11335-11347; Zinn-Justin *et al*. (1993) Biochemistry 32, 6884-6891).

Con respecto a la cristalografía de rayos X, la cristalización se puede lograr usando cualquier método conocido en el estado de la técnica (por ejemplo Giege *et al*. (1994) Acta Crystallogr. D50:339-350; McPherson (1990) Eur. J. Biochem. 189: 1-23), que incluyen microlotes (por ejemplo, Chayen (1997) Structure 5: 1269-1274), difusión de vapor de gotas colgantes (por ejemplo, McPherson (1976) J. Biol. Chem. 251:6300-6303), siembra y diálisis. Es conveniente usar una preparación de proteínas que tenga una concentración de al menos aproximadamente 1 mg/ml o aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml. La cristalización se puede alcanzar mejor en una solución de precipitante que contiene polietilenglicol 1000-20,000 (PEG; peso molecular promedio que varía de aproximadamente 1000 a aproximadamente 20,000 Da), aproximadamente 5000 a aproximadamente 7000 Da, o aproximadamente 6000 Da, con concentraciones que varían de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % (p/v). También es conveniente incluir un agente estabilizante de proteínas, por ejemplo, glicerol en una concentración que varía de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 20 %. También se desea una sal adecuada, tal como cloruro de sodio, cloruro de litio o citrato de sodio, en la solución de precipitante, en una concentración que varía de aproximadamente 1 mM a

aproximadamente 1000 mM. El precipitante se amortigua a un pH de aproximadamente 3.0 a aproximadamente 5.0. Los amortiguadores específicos útiles en la solución de precipitante pueden variar y son conocidos en el estado de la técnica (Scopes, Protein Purification: Principles and Practice, tercera ed., (1994) Springer-Verlag, Nueva York). Algunos ejemplos de amortiguadores útiles incluyen, entre otros, HEPES, Tris, MES y acetato. Los cristales se pueden cultivar en un intervalo amplio de temperaturas, que incluye 2 °C, 4 °C, 8 °C y 26 °C.

Los cristales anticuerpo:antígeno se pueden estudiar usando técnicas de difracción de rayos X conocidas y se pueden refinar usando software informático, tal como X-PLOR (Yale University, 1992, distribuido por Molecular Simulations, Inc.; véanse, por ejemplo, Blundell & Johnson (1985) Meth. Enzymol. 114 & 115, H. W. Wyckoff *et al*., eds., Academic Press; publicación de la solicitud de patente estadounidense No. 2004/0014194), y BUSTER (Bricogne (1993) Acta Cryst. D49:37-60; Bricogne (1997) Meth. Enzymol. 276A:361-423, Carter & Sweet, eds.; Roversi *et al*. (2000) Acta Cryst. D56: 1313-1323), cuyas descripciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

Los anticuerpos anti-TIM3 se pueden unir al mismo epítopo que cualquier anticuerpo anti-TIM3 que tiene secuencias de aminoácidos descritas en la presente, como se

determina mediante una técnica de mapeo de epítopos, tal como una técnica descrita en la presente.

La presente abarca los anticuerpos que se unen a TIM3 humana y, opcionalmente, TIM3 de mono cinomólogo con características de unión similares a los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente y determinados mediante uno de los métodos utilizados en los Ejemplos.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se unen a un epítopo, por ejemplo, un epítopo conformacional, en la porción extracelular de TIM3 humana, por ejemplo, en el dominio tipo Ig o el dominio IgV de la región extracelular, es decir, los aminoácidos 22 a 130 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo ubicado dentro de los aminoácidos 22 a 120 del dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 286) o 1-99 de TIM3 humana madura (SEQ ID NO: 290) (véanse los Ejemplos). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a, o a un epítopo en, una región que consiste en los aminoácidos 58-64 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286, que corresponde a los residuos de aminoácidos 37-43 de TIM3 humana madura (CPVFECG, SEQ ID NO: 296; véase la Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a, o a un epítopo en, una región que consiste en los aminoácidos 111-120 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286, que corresponde a los residuos de

aminoácidos 90-99 de TIM3 humana madura (RIQIPGIMND, SEQ ID NO: 298; véase la Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a, o a un epítopo en, una región que consiste en los aminoácidos 58-64 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286 (CPVFECG, SEQ ID NO296) y una región que consiste en los aminoácidos 111-120 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286 (RIQIPGIMND, SEQ ID NO: 298; véase la Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a, o a un epítopo en, una región que consiste en los aminoácidos 78-89 de TIM3 humana que tienen la SEQ ID NO: 286, que corresponde a los residuos de aminoácidos 57-83 de TIM3 humana madura (WTSRYWLNGDFR, SEQ ID NO: 297; véase la Figura 20).

En una modalidad, un anticuerpo anti-TIM3 se une sustancialmente al mismo epítopo que aquel de 13A3. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111 y D120 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, D104, R111, Q113 y D120 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína

TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111 y D120 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, D104, R111, Q113 y D120 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une sustancialmente al mismo epítopo que aquel de 3G4. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G116 y M118 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, D104, G116 y M118 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G116 y M118 de SEQ ID NO: 286 se cambia por

otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, D104, G116 y M118 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une sustancialmente al mismo epítopo que aquel de 17C3. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64 y G116 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, D104 y G116 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64 y G116 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora. En algunas modalidades, un

anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, D104 y G116 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une sustancialmente al mismo epítopo que aquel de 8B9. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87 y R89 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87 y R89 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une sustancialmente al mismo epítopo que aquel de 8B9. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se une a un epítopo (o una región de TIM3 humana) que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87, R89 y D104 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos

L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87 y R89 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87 y R89 de SEQ ID NO: 286 se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 no se une significativamente, o solo con afinidad de unión considerablemente reducida, a una proteína TIM3 humana en donde uno o más de los residuos de aminoácidos L48, W78, S80, R81, W83, G86, D87, R89 y D104 de SEQ ID NO: 286 (Figura 20) se cambia por otro aminoácido, por ejemplo, en una sustitución de aminoácidos conservadora.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 compiten para unirse a TIM3 humana con (o inhibir la unión de) los anticuerpos anti-TIM3 que comprenden CDR o regiones variables descritas en la presente, por ejemplo, las de los anticuerpos 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 y cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 inhiben la unión de los anticuerpos 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 a TIM3 humana en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o en 100

%. En algunas modalidades, 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 inhiben la unión de anticuerpos anti-TIM3 a TIM3 humana en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o en 100 %. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 inhiben la unión de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 a TIM3 humana en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o en 100 %, y 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 inhiben la unión de los anticuerpos anti-TIM3 a TIM3 humana en al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o en 100 % (por ejemplo, compiten en ambas direcciones).

VII. Anticuerpos modificados y sometidos a ingeniería genética

También se proporcionan anticuerpos modificados y sometidos a ingeniería genética que se pueden preparar mediante un anticuerpo que tenga una o más de las secuencias de VH y/o VL descritas en la presente como material de inicio para diseñar un anticuerpo modificado, que puede tener propiedades alteradas con respecto al anticuerpo de inicio. Un anticuerpo se puede someter a ingeniería genética modificando uno o más residuos en una o ambas regiones variables (es decir, VH y/o VL), por ejemplo, en una o más regiones CDR y/o en una o más regiones de marco. De manera adicional o alternativa, un anticuerpo se puede someter a ingeniería genética modificando los residuos en las regiones

constantes, por ejemplo, para alterar las funciones efectoras del anticuerpo.

Un tipo de modificación por ingeniería genética de la región variable que se puede llevar a cabo es injerto de CDR. Los anticuerpos interactúan con los antígenos objetivo predominantemente a través de los residuos de aminoácidos que se ubican en las seis regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de la cadena pesada y la cadena ligera. Por ello, las secuencias de aminoácidos en las CDR son más diversas entre los anticuerpos individuales que en las secuencias fuera de las CDR. Dado que las secuencias de CDR son responsables de la mayoría de las interacciones anticuerpo-antígeno, es posible expresar anticuerpos recombinantes que imitan las propiedades de anticuerpos de referencia específicos mediante la construcción de vectores de expresión que incluyen secuencias de CDR del anticuerpo de referencia específico injertado en secuencias de marco de un anticuerpo diferente con propiedades diferentes (véanse, por ejemplo, Riechmann, L. *et al*. (1998) *Nature* 332:323-327; Jones, P. *et al*. (1986) *Nature* 321 :522-525; Queen, C. *et al*. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86: 10029-10033; la patente estadounidense No. 5,225,539 otorgada a Winter, y las patentes estadounidenses Nos. 5,530,101, 5,585,089, 5,693,762 y 6,180,370 otorgadas a Queen *et al*.)

En consecuencia, otra modalidad descrita en la

presente se refiere a un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, que comprende una región variable de la cadena pesada, que comprende las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 41-45, SEQ ID NO: 46-52, 122-125 y SEQ ID NO: 53-59, 126-129, respectivamente, y una región variable de la cadena ligera que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 64-65, SEQ ID NO: 66-67 y SEQ ID NO: 68-71, respectivamente. Por lo tanto, tales anticuerpos contienen las secuencias de CDR de VH y VL de los anticuerpos monoclonales 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18, pero también pueden contener secuencias de marco diferentes de estos anticuerpos.

Tales secuencias de marco se pueden obtener de bases de datos de ADN públicas o de referencias publicadas que incluyen secuencias génicas de anticuerpo de línea germinal. Por ejemplo, las secuencias de ADN de la línea germinal para los genes de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera humanas se pueden hallar en la base de datos de la secuencia de la línea germinal humana “VBase” (disponible en Internet en www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase) y en Kabat, E. A., *et al*. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, U.S. Department of

Health and Human Services, publicación NIH No. 91-3242; Tomlinson, I. M., *et al*. (1992) "The Repertoire of Human Germline VH Sequences Reveals about Fifty Groups of VH Segments with Different Hypervariable Loops" /. Mol. Biol. 227:776-798; y Cox, J. P. L. *et al*. (1994) "A Directory of Human Germ-line VH Segments Reveals a Strong Bias in their Usage" Eur. J. Immunol. 24:827-836; los contenidos de cada uno se incorporan expresamente en la presente por referencia.

En algunas modalidades, las secuencias de marco preferidas para usar en los anticuerpos anti-TIM3 descritas en la presente son aquellas que son estructuralmente similares a las secuencias de marco usadas por los anticuerpos anti-TIM3 descritas en la presente. Las secuencias de CDR1, 2 y 3 de VH y las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de VK se pueden injertar en regiones marco que tienen una secuencia idéntica a la que se halla en el gen de inmunoglobulina de la línea germinal del que deriva la secuencia marco, o las secuencias de CDR se pueden injertar en las regiones marco que contienen una o más mutaciones en comparación con las secuencias de la línea germinal. Por ejemplo, se ha descubierto que, en algunos casos, es conveniente mutar los residuos en las regiones de marco para mantener o mejorar la capacidad de unión al antígeno del anticuerpo (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 5,530,101, 5,585,089, 5,693,762 y 6,180,370 otorgadas a

Queen *et al*).

Los anticuerpos anti-TIM3 sometidos a ingeniería genética descritos en la presente incluyen aquellos en los que se realizaron modificaciones en los residuos del marco en VH y/o VL, por ejemplo, para mejorar las propiedades del anticuerpo, por ejemplo, una mutación en el aminoácido 107 en 9F6. En general, las modificaciones de marco se realizan para disminuir la inmunogenicidad del anticuerpo. Por ejemplo, un procedimiento consiste en "retromutar" uno o más residuos de marco a la secuencia de la línea germinal correspondiente. Más específicamente, un anticuerpo que se sometió a mutación somática puede contener residuos de marco que difieren de la secuencia de la línea germinal de la que deriva el anticuerpo. Los residuos se pueden identificar comparando las secuencias de marco del anticuerpo con las secuencias de la línea germinal de la que deriva el anticuerpo. Con el fin de devolver las secuencias de la región de marco a la configuración de la línea germinal, las mutaciones somáticas se pueden "retromutar" a la secuencia de la línea germinal mediante, por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio o mutagénesis mediada por PCR. También se pretende abarcar tales anticuerpos "retromutados". Otro tipo de modificación de marco implica la mutación de uno o más residuos en la región de marco, o incluso en una o más regiones CDR, pare eliminar los epítopos de los linfocitos T y así reducir la

posible inmunogenicidad del anticuerpo. Este procedimiento también se denomina "desinmunización" y se describe en mayor detalle en la publicación de la patente estadounidense No. 20030153043 por Carr *et al*.

Otro tipo de modificación de la región variable es mutar residuos de aminoácidos en las regiones CDR1, CDR2 y/o CDR3 de VH y/o VL para así mejorar una o más propiedades de unión (por ejemplo, afinidad) del anticuerpo de interés. Se puede realizar mutagénesis dirigida al sitio o mutagénesis mediada por PCR para introducir las mutaciones, y se puede evaluar el efecto de la unión del anticuerpo, u otra propiedad funcional de interés, mediante ensayos *in vitro* o *in vivo*, como se describe en la presente y se indica en los Ejemplos. En algunas modalidades, se introducen modificaciones conservadoras (como se analizó anteriormente). Las mutaciones pueden ser sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos. Asimismo, por lo general, no se alteran más de 1, 2, 3, 4 o 5 residuos en una región CDR.

En consecuencia, en la presente también se proporcionan anticuerpos monoclonales anti-TIM3 aislados, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que comprenden una región variable de la cadena pesada que comprende:

(a) una región CDR1 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 41-45, o una secuencia de aminoácidos que

tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 41-45;

(b) una región CDR2 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 46-52 y 122-125, o una secuencia de aminoácidos que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 46-52 y 122-125;

(c) una región CDR3 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 53-59 y 126-129, o una secuencia de aminoácidos que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 53-59 y 126-129;

(d) una región CDR1 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 64-65, o una secuencia de aminoácidos que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 64-65;

(e) una región CDR2 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 66-67, o una secuencia de aminoácidos que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 66-67; y

(f) una región CDR3 de VL que comprende una

secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 68-71, o una secuencia de aminoácidos que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones, supresiones o adiciones de aminoácidos en comparación con SEQ ID NO: 68-71.

Los residuos de metionina en las CDR de anticuerpos se pueden oxidar, lo que podría producir la degradación química y la consecuente reducción de la potencia del anticuerpo. En consecuencia, también se proporcionan anticuerpos anti-TIM3 que tienen uno o más residuos de metionina en las CDR de las cadenas ligera y/o pesadas reemplazadaspor residuos de aminoácidos que no se someten a degradación oxidativa. En una modalidad, los residuos de metionina en las CDR de los anticuerpos 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 se reemplazan por los residuos de aminoácidos que no se someten a degradación oxidativa.

De manera similar, los sitios de desamidación se pueden eliminar de los anticuerpos anti-TIM3, en particular, en las CDR.

Las regiones variables de anti-TIM3 descritas en la presente pueden estar ligadas (por ejemplo, ligadas o fusionadas de manera covalente) a un Fc, por ejemplo, un Fc de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, que puede ser de cualquier alotipo o isoalotipo, por ejemplo, para IgG1: Glm, Glml(a), Glm2(x), Glm3(f), Glml7(z); para IgG2: G2m, G2m23(n); para

IgG3: G3m, G3m21(gl), G3m28(g5), G3ml l(b0), G3m5(bl), G3ml3(b3), G3ml4(b4), G3ml0(b5), G3ml5(s), G3ml6(t), G3m6(c3), G3m24(c5), G3m26(u), G3m27(v); y para K: Km, Km1, Km2, Km3 (véase, por ejemplo, Jefferies *et al*. (2009) mAbs 1:1).

En algunas modalidades, las regiones variables de anti-TIM3 descritas en la presente están unidas a un Fc no efector o mayormente no efector, por ejemplo, IgG1.

En general, las regiones variables descritas en la presente pueden estar ligadas a un Fc que comprende una o más modificaciones, en general, para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo, tal como la semivida en suero, la unión al complemento, la unión al receptor Fc y/o la citotoxicidad celular dependiente de antígenos. Además, un anticuerpo descrito en la presente se puede modificar químicamente (por ejemplo, se pueden unir una o más porciones químicas al anticuerpo) o se puede modificar para alterar su glucosilación, para alterar una o más propiedades funcionales del anticuerpo. Cada una de estas modalidades se describe en mayor detalle más adelante. La numeración de los residuos en la región Fc es la del índice EU de Kabat.

La región Fc abarca dominios derivados de la región constante de una inmunoglobulina, que incluyen un fragmento, análogo, variante, mutante o derivado de la región constante. Las inmunoglobulinas adecuadas incluyen IgG1, IgG2, IgG3,

IgG4 y otras clases, tales como IgA, IgD, IgE e IgM. La región constante de una inmunoglobulina se define como un polipéptido natural o sintético homólogo a la región C-terminal de inmunoglobulina, y puede incluir un dominio CH1, una bisagra, un dominio CH2, un dominio CH3 o un dominio CH4, por separado o en combinación.

Las moléculas de Ig interactúan con múltiples clases de receptores celulares. Por ejemplo, las moléculas de IgG interactúan con tres clases de receptores Fcγ (FcγR) específicos para la clase IgG de anticuerpo, a saber, FcγRI, FcγRII y FcγRIII. Se reportó que las secuencias importantes para la unión de IgG a los receptores FcγR se ubican en los dominios CH2 y CH3. La semivida en suero de un anticuerpo está influenciada por la capacidad de tal anticuerpo de unirse a un receptor Fc neonatal (FcR).

En algunas modalidades, la región Fc es una variante de la región Fc, por ejemplo, una secuencia Fc que fue modificada (por ejemplo, mediante sustitución, supresión y/o inserción de aminoácidos) con respecto a una secuencia Fc de origen (por ejemplo, un polipéptido Fc no modificado que se modifica posteriormente para generar una variante), para proporcionar características estructurales y/o actividad biológica deseadas.

Por lo general, las variantes de la región constante o porciones de esta, por ejemplo, los dominios CH1,

CL, bisagra, CH2 o CH3 pueden comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más mutaciones, y/o como máximo 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 mutación, o 1-10 o 1-5 mutaciones, o pueden comprender una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica al dominio o a la región de tipo silvestre correspondiente (dominios CH1, CL, bisagra, CH2 o CH3, respectivamente), siempre que la región constante de la cadena pesada que comprende la variante específica retenga la actividad biológica necesaria.

Por ejemplo, se pueden hacer modificaciones en la región Fc para generar una variante de Fc que tiene (a) mayor o menor citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC), (b) mayor o menor citotoxicidad mediada por el complemento (CDC), (c) mayor o menor afinidad a C1q y/o (d) mayor o menor afinidad a un receptor Fc con respecto al Fc de origen. Tales variantes de la región Fc comprenderán, en general, al menos una modificación de aminoácido en la región Fc. En particular, se desea combinar las modificaciones de aminoácidos. Por ejemplo, la variante de la región Fc puede incluir 2, 3, 4, 5, etc. sustituciones, por ejemplo, de las posiciones específicas de la región Fc allí identificadas.

Una variante de la región Fc también puede comprender una alteración de secuencia, en donde los aminoácidos implicados en la formación de enlaces disulfuro

se eliminan o se reemplazan con otros aminoácidos. Esta supresión puede evitar la reacción con otras proteínas que contienen cisteína presentes en la célula hospedera utilizadas para producir los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente. Incluso cuando se eliminan los residuos de cisteína, los dominios Fc de una sola cadena todavía pueden formar un dominio Fc dimérico que se mantiene unido de manera no covalente. En otras modalidades, la región Fc se puede modificar para volverla más compatible con una célula hospedera seleccionada. Por ejemplo, se puede eliminar la secuencia PA cerca del N-terminal de una típica región Fc nativa, que puede ser reconocida por una enzima digestiva en E. coli, tal como prolina iminopeptidasa. En otras modalidades, se pueden eliminar uno o más sitios de glucosilación dentro del dominio Fc. Los residuos que generalmente se glucosilan (por ejemplo, asparagina) pueden conferir una respuesta citolítica. Estos residuos se pueden eliminar o sustituir con residuos no glicosilados (por ejemplo, alanina). En otras modalidades, los sitios implicados en la interacción con el complemento, tal como el sitio de unión a C1q, se pueden eliminar de la región Fc. Por ejemplo, se puede eliminar o sustituir la secuencia EKK de IgG1 humana. En algunas modalidades, los sitios que afectan la unión a los receptores Fc se pueden eliminar, preferentemente, sitios que no sean los sitios de unión al

receptor de rescate. En otras modalidades, una región Fc se puede modificar para eliminar un sitio de ADCC. Los sitios de ADCC son conocidos en el estado de la técnica; véase, por ejemplo, Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992) con respecto a los sitios de ADCC en IgG1. Los ejemplos específicos de variantes de dominios Fc se describen, por ejemplo, en WO 97/34631 y WO 96/32478.

En una modalidad, la región bisagra de Fc se modifica de manera que se altere, por ejemplo, aumente o disminuya, la cantidad de residuos de cisteína en la región bisagra. Este procedimiento también se describe en la patente estadounidense No. 5,677,425, de Bodmer *et al*. La cantidad de residuos de cisteína en la región bisagra de Fc se altera para, por ejemplo, facilitar el ensamblaje de las cadenas ligera y pesada, o para aumentar o disminuir la estabilidad del anticuerpo. En una modalidad, se muta la región bisagra Fc de un anticuerpo para disminuir la semivida biológica del anticuerpo. Más específicamente, se introducen una o más mutaciones de aminoácidos en la región de interfase del dominio CH2-CH3 del fragmento bisagra Fc, de manera que el anticuerpo tenga una unión deficiente de proteína A de *Staphylococcyl* (SpA) con respecto a la unión de SpA al dominio bisagra Fc nativo. Este procedimiento se describe con mayor detalle en la patente estadounidense No. 6,165,745 de Ward *et al*.

Aún en otras modalidades, la región Fc se altera mediante el reemplazo de al menos un residuo de aminoácido por un residuo de aminoácido diferente para alterar las funciones efectoras del anticuerpo. Por ejemplo, se pueden reemplazar uno o más aminoácidos seleccionados de los residuos de aminoácidos 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320, 322, 330 y/o 331 por un residuo de aminoácido diferente, de manera que el anticuerpo tenga una afinidad alterada para un ligando efector, pero retenga la capacidad de unión al antígeno del anticuerpo de origen. El ligando efector al cual se le altera la afinidad puede ser, por ejemplo, un receptor Fc o el componente C1 del complemento. Este procedimiento también se describe en mayor detalle en las patentes estadounidenses Nos. 5,624,821 y 5,648,260, ambas de Winter *et al*.

En otro ejemplo, se pueden reemplazar uno o más aminoácidos seleccionados de los residuos de aminoácidos 329, 331 y 322 por un residuo de aminoácido diferente, de manera que el anticuerpo tenga una alteración de la unión a C1q y/o una reducción o supresión de la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Este procedimiento se describe con mayor detalle en la patente estadounidense No. 6,194,551 de Idusogie *et al*.

En otro ejemplo, se alteran uno o más residuos de aminoácidos en las posiciones de aminoácidos 231 y 239 para

así alterar la capacidad del anticuerpo de unirse al complemento. Este procedimiento también se describe en la publicación de PCT WO 94/29351 de Bodmer *et al*.

Aún en otro ejemplo, la región Fc se puede modificar para disminuir la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo (ADCC) y/o para disminuir la afinidad a un receptor Fcγ modificando uno o más aminoácidos en las siguientes posiciones: 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 262, 263, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 313, 315, 320, 322, 324, 325, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 433, 434, 435, 436, 437, 438 o 439. Los ejemplos de sustituciones incluyen 236A, 239D, 239E, 268D, 267E, 268E, 268F, 324T, 332D y 332E. Los ejemplos de variantes incluyen 239D/332E, 236A/332E, 236A/239D/332E, 268F/324T, 267E/268F, 267E/324T y 267E/268F7324T. Otras modificaciones para mejorar FcγR y las interacciones del complemento incluyen, entre otras, las sustituciones 298 A, 333A, 334A, 326A, 2471, 339D, 339Q, 280H, 290S, 298D, 298V, 243L, 292P, 300L, 396L, 3051 y 396L. Estas y otras modificaciones se analizan en Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691.

Las modificaciones de Fc que aumentan la unión a un

receptor Fcγ incluyen modificaciones de aminoácidos en cualquiera de las posiciones de aminoácidos 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 279, 280, 283, 285, 298, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 312, 315, 324, 327, 329, 330, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 379, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 o 439 de la región Fc, en donde la numeración de los residuos en la región Fc es la del índice EU según Kabat (WO00/42072).

Otras modificaciones de Fc que se pueden realizar a los Fc son aquellas para reducir o eliminar la unión a FcγR y/o proteínas del complemento, y así reducir o eliminar las funciones efectoras mediadas por Fc, tales como ADCC, ADCP y CDC. Los ejemplos de modificaciones incluyen, entre otras, sustituciones, inserciones y supresiones en las posiciones 234, 235, 236, 237, 267, 269, 325, 328, 330 y/o 331 (por ejemplo, 330 y 331), en donde la numeración es de conformidad con el índice EU. Los ejemplos de sustituciones incluyen, entre otros, 234A, 235E, 236R, 237A, 267R, 269R, 325L, 328R, 330S y 331S (por ejemplo, 330S y 331S), en donde la numeración es de conformidad con el índice EU. Una variante de Fc puede comprender 236R/328R. Otras modificaciones para reducir las interacciones entre FcγR y el complemento incluyen las sustituciones 297A, 234A, 235A, 237A, 318A, 228P, 236E, 268Q, 309L, 330S, 331 S, 220S, 226S, 229S, 238S,

233P y 234V, así como la supresión de la glucosilación en la posición 297 por medio de mutación o enzimas, o mediante la producción en organismos tales como bacterias que no glucosilan proteínas. Estas y otras modificaciones se analizan en Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691.

De manera opcional, la región Fc puede comprender un residuo de aminoácidos no naturales en posiciones adicionales y/o alternativas conocidas por una persona de habilidad en la técnica (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 5,624,821; 6,277,375; 6,737,056; 6,194,551; 7,317,091; 8,101,720; publicaciones de patente PCX WO 00/42072; WO 01/58957; WO 02/06919; WO 04/016750; WO 04/029207; WO 04/035752; WO 04/074455; WO 04/099249; WO 04/063351; WO 05/070963; WO 05/040217, WO 05/092925 y WO 06/0201 14).

También se pueden usar variantes Fc que mejoran la afinidad a un receptor inhibidor FcγRIIb. Tales variantes pueden proporcionar una proteína de fusión Fc con actividades inmunomoduladoras relacionadas con células FcγRIIb, que incluyen, por ejemplo, linfocitos B y monocitos. En una modalidad, las variantes de Fc proporcionan afinidad selectivamente mejorada a FcγRIIb con respecto a uno o más receptores de activación. Las modificaciones para alterar la unión a FcγRIIb incluyen una o más modificaciones en una

posición seleccionada del grupo que consiste en 234, 235, 236, 237, 239, 266, 267, 268, 325, 326, 327, 328, 330, 331 y 332, de conformidad con el índice EU. Los ejemplos de sustituciones para mejorar la afinidad a FcγRIIb incluyen, entre otros, 234A, 234D, 234E, 234F, 234W, 235D, 235E, 235F, 235R, 235Y, 236D, 236N, 237A, 237D, 237N, 239D, 239E, 266M, 267D, 267E, 268D, 268E, 327D, 327E, 328F, 328W, 328Y, 330S, 331S y 332E. Los ejemplos de sustituciones incluyen 235Y, 236D, 239D, 266M, 267E, 268D, 268E, 328F, 328W y 328Y. Otras variantes de Fc para mejorar la unión a FcγRIIb incluyen 235Y/267E, 236D/267E, 239D/268D, 239D/267E, 267E/268D, 267E/268E y 267E/328F.

Las afinidades y las propiedades de unión de una región Fc a su ligando se pueden determinar mediante una variedad de métodos de ensayos *in vitro* (ensayos bioquímicos o inmunológicos) conocidos en el estado de la técnica, entre otros, métodos de equilibrio (por ejemplo, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), o radioinmunoensayo (RIA)), o cinética (por ejemplo, análisis de SPR de BIACORE), y otros métodos, tales como ensayos de unión indirecta, ensayos de inhibición competitivos, transferencia de energía por resonancia fluorescente (FRET), electroforesis en gel y cromatografía (por ejemplo, filtración en gel). Estos y otros métodos pueden usar una etiqueta en uno o más de los componentes que deben examinar y/o usan una variedad de

métodos de detección que incluyen, entre otros, etiquetas cromogénicas, fluorescentes, luminiscentes o isotópicas. Una descripción detallada de afinidades de unión y cinética se pueden encontrar en Paul, W. E., ed., Fundamental Immunology, 4.a ed., Lippincott-Raven, Philadelphia (1999), que se enfoca en las interacciones anticuerpo-inmunógeno.

En algunas modalidades, se modifica el anticuerpo para aumentar su semivida biológica. Distintos procedimientos son posibles. Por ejemplo, esto se puede realizar aumentando la afinidad de unión de la región Fc a FcRn, por ejemplo, se pueden mutar uno o más de los siguientes residuos: 252, 254, 256, 433, 435, 436, como se describe en la patente estadounidense No. 6,277,375. Los ejemplos de sustituciones específicas incluyen una o más de las siguientes: T252L, T254S y/o T256F. Alternativamente, para aumentar la vida media biológica, se puede alterar el anticuerpo dentro de la región CH1 o CL de manera que contenga un epítopo de unión al receptor de rescate tomado de dos bucles de un dominio CH2 de una región Fc de IgG, como se describe en las patentes estadounidenses No. 5,869,046 y 6,121,022 de Presta *et al*. Otros ejemplos de variantes que aumentan la unión a FcRn y/o mejoran las propiedades farmacocinéticas incluyen sustituciones en las posiciones 259, 308, 428 y 434, que incluyen, por ejemplo, 2591, 308F, 428L, 428M, 434S, 4341 1. 434F, 434Y y 434X1. Otra variantes que pueden aumentar la

unión de Fc a FcRn incluyen: 250E, 250Q, 428 L, 428F, 250Q/428L (Hinton *et al*. 2004, J. Biol. Chem. 279(8): 6213-6216, Hinton *et al*. 2006 Journal of Immunology 176:346-356), 256A, 272A, 286A, 305A, 307A, 307Q, 31 1A, 312A, 376A, 378Q, 380A, 382A, 434A (Shields *et al*., Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(9):6591-6604), 252F, 252T, 252Y, 252W, 254T, 256S, 256R, 256Q, 256E, 256D, 256T, 309P, 31 1 S, 433R, 433S, 4331, 433P, 433Q, 434H, 434F, 434Y, 252Y/254T/256E, 433K/434F/436H, 308T/309P/311S (Dall Acqua *et al*. Journal of Immunology, 2002, 169:5171-5180, Dall'Acqua *et al*., 2006, Journal of Biological Chemistry 281:23514-23524). Otras modificaciones para modular la unión a FcRn se describen en Yeung *et al*., 2010, J Immunol, 182:7663-7671.

En algunas modalidades, se pueden usar isotipos de IgG híbridos con características biológicas particulares. Por ejemplo, se puede construir una variante híbrida IgG1/IgG3 sustituyendo las posiciones de IgG1 en la región CH2 y/o CH3 con los aminoácidos de IgG3 en las posiciones donde los dos isotipos difieren. Por ende, se puede construir una variante híbrida del anticuerpo IgG que comprenda una o más sustituciones, por ejemplo, 274Q, 276K, 300F, 339T, 356E, 358M, 384S, 392N, 397M, 4221, 435R y 436F. En otras modalidades descritas en la presente, una variante híbrida IgG1/IgG2 se puede construir sustituyendo las posiciones de IgG2 en las regiones CH2 y/o CH3 con aminoácidos de IgG1 en

las posiciones donde los dos isotipos difieren. Por ende, se puede construir una variante híbrida del anticuerpo IgG que comprenda una o más sustituciones, por ejemplo, una o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos: 233E, 234L, 235L, -236G (indicando una inserción de una glicina en la posición 236) y 327A.

Además, los sitios de unión en IgG1 humana para FcγRI, FcγRII, FcγRIII y FcRn se mapearon, y se describieron variantes con unión mejorada (véase Shields, R.L. *et al*. (2001) J. Biol. Chem. 276:6591-6604). Se demostró que las mutaciones específicas en las posiciones 256, 290, 298, 333, 334 y 339 mejoran la unión a FcγRIII. Además, se demostró que las siguientes combinaciones de mutantes mejoran la unión a FcγRIII: T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A y S298A/E333A/K334A, que presentaron unión a FcγRIIIa y actividad de ADCC mejoradas (Shields *et al*., 2001). Se han identificado otras variantes de IgG1 con unión a FcγRIIIa considerablemente mejorada, que incluyen variantes con mutaciones S239D/I332E y S239D/I332E/A330L que mostraron el mayor aumento en la afinidad a FcγRIIIa, una reducción de la unión a FcγRIIb, y mayor actividad citotóxica en Macaca fascicularis (Lazar *et al*., 2006). La introducción de mutaciones triples en anticuerpos, tales como alemtuzumab (específico de CD52), trastuzumab (específico de HER2/neu), rituximab (específico CD20) y cetuximab (específico de EGFR),

produjo una actividad *in vitro* de ADCC considerablemente mejorada, y la variante S239D/I332E mostró una capacidad mejorada para disminuir los linfocitos B en monos (Lazar *et al*., 2006). Asimismo, se identificaron los mutantes de IgG1 que contienen las mutaciones L235V, F243L, R292P, Y300L y P396L que presentan unión a FcγRIIIa mejorada y actividad de ADCC mejorada en forma concomitante en ratones transgénicos que expresan FcγRIIIa humano en modelos de tumores malignos de linfocitos B y cáncer de mama (Stavenhagen *et al*., 2007; Nordstrom *et al*., 2011). Otros mutantes de Fc que se pueden usar incluyen: S298A/E333A/L334A, S239D/I332E, S239D/I332E/A330L, L235V/F243L/R292P/Y300L/ P396L y M428L/N434S.

En algunas modalidades, se elige un Fc que tiene afinidad reducida a FcγR. Un Fc, por ejemplo, Fc de IgG1, con afinidad reducida a FcγR comprende las siguientes tres sustituciones de aminoácidos: L234A, L235E y G237A.

En algunas modalidades, se elige un Fc que tiene unión reducida al complemento. Un Fc, por ejemplo, Fc de IgG1, con unión reducida al complemento tiene las siguientes dos sustituciones de aminoácidos: A330S y P331S.

En algunas modalidades, se elige un Fc que no tiene esencialmente ninguna función efectora, es decir, tiene una unión reducida a FcγR y una unión reducida al complemento. Un ejemplo de Fc, por ejemplo, Fc de IgG1, que no es efector,

comprende las siguientes 5 mutaciones: L234A, L235E, G237A, A330S y P331S.

Cuando se usa un dominio constante de IgG4, puede incluir la sustitución S228P, que imita la secuencia bisagra en IgG1 y, de esta manera, estabiliza las moléculas de IgG4.

Aún en otra modalidad, se modifica la glucosilación de un anticuerpo. Por ejemplo, se puede producir un anticuerpo aglicosilado (es decir, el anticuerpo carece de glucosilación). La glucosilación se puede alterar, por ejemplo, para aumentar la afinidad del anticuerpo al antígeno. Tales modificaciones de carbohidratos se pueden lograr, por ejemplo, mediante la alteración de uno o más sitios de glucosilación en la secuencia de anticuerpos. Por ejemplo, se pueden realizar una o más sustituciones de aminoácidos que den como resultado la supresión de uno o más sitios de glucosilación de marco de la región variable, para así eliminar la glucosilación en ese sitio. La aglucosilación puede aumentar la afinidad del anticuerpo al antígeno. Este procedimiento también se describe en mayor detalle en las patentes estadounidenses Nos. 5,714,350 y 6,350,861, de Co *et al*.

La glucosilación de la región constante en N297 se puede evitar mediante mutación del residuo N297 a otro residuo, por ejemplo, N297A, y/o mediante mutación de un aminoácido adyacente, por ejemplo, 298, para así reducir la

glucosilación en N297.

De manera adicional o alternativa, se puede producir un anticuerpo que tenga un tipo de glucosilación alterado, tal como un anticuerpo hipofucosilado que tenga una menor cantidad de residuos de fucosilo o un anticuerpo que tenga más estructuras GlcNac bisectrices. Se demostró que tales patrones de glucosilación alterados aumentan la capacidad de ADCC de los anticuerpos. Las modificaciones de carbohidratos se pueden lograr, por ejemplo, mediante la expresión del anticuerpo en una célula hospedera que tenga una maquinaria de glucosilación alterada. Las células que tienen una maquinaria de glucosilación alterada se describieron en el estado de la técnica y se pueden usar como células hospederas para expresar en ellas anticuerpos anti-TIM3 recombinantes descritos en la presente, para así producir un anticuerpo con glucosilación alterada. Por ejemplo, EP 1,176,195 de Hanai *et al*. describe una línea celular con un gen FUT8 funcionalmente alterado, que codifica una fucosiltransferasa, de manera que los anticuerpos expresados en tal línea celular muestren hipofucosilación. La publicación de PCT WO 03/035835 de Presta describe una variante de la línea celular CHO, células Led 3, con una menor capacidad de unir fucosa a los carbohidratos ligados a Asn(297), lo cual también da como resultado la hipofucosilación de anticuerpos expresados en esa célula

hospedera (véase también Shields, R.L. *et al*. (2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740). La publicación de PCT WO 99/54342 de Umana *et al*. describe líneas celulares modificadas por ingeniería genética para expresar glucosiltransferasas modificadoras de glucoproteínas (por ejemplo, beta(l.4)-N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnTIII)), de manera que los anticuerpos expresados en las líneas celulares modificadas por ingeniería genética muestren más estructuras GlcNac bisectrices, lo cual da como resultado una mayor actividad de ADCC de los anticuerpos (véase también Umana *et al*., (1999) Nat. Biotech. 17: 176-180).

Otra modificación de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente es la pegilación. Un anticuerpo se puede pegilar, por ejemplo, para aumentar la semivida biológica (por ejemplo, en suero) del anticuerpo. Para pegilar un anticuerpo, el anticuerpo, o ragmento del mismo, se hace reaccionar, por lo general, con polietilenglicol (PEG), tal como un éster reactivo o un derivado de aldehído de PEG, en condiciones en las que uno o más grupos PEG se unen al anticuerpo o fragmento del anticuerpo. En algunas modalidades, la pegilación se realiza mediante una reacción de acilación o una reacción de alquilación con una molécula de PEG reactiva (o un polímero hidrosoluble reactivo análogo). Como se usa en la presente, el término "polietilenglicol" pretende abarcar cualquiera de las formas

de PEG que se usaron para derivatizar otras proteínas, tales como mono (CI-CIO) alcoxi- o ariloxi-polietilenglicol o polietilenglicol-maleimida. En algunas modalidades, el anticuerpo que se debe pegilar es un anticuerpo aglicosilado. Los métodos para pegilar proteínas se conocen en el estado de la técnica y se pueden aplicar a los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente. Véanse, por ejemplo, EP 0 154 316 de Nishimura *et al*. y EP 0 401 384 de Ishikawa *et al*.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 comprende una región constante de la cadena pesada y una región constante de la cadena ligera, en donde la región constante de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 263-266.

VIII. Propiedades físicas de los anticuerpos

Los anticuerpos anti-TIM3, por ejemplo, aquellos descritos en la presente, tienen algunas o todas las características físicas de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente, tales como las características descritas en los Ejemplos.

Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente pueden contener uno o más sitios de glucosilación en la región variable de las cadenas ligera o pesada. Tales sitios de glucosilación pueden producir un aumento de la inmunogenicidad del anticuerpo o una alteración de la pK del anticuerpo debido a la alteración de la unión al antígeno

(Marshall *et al.*, (1972) Annu Rev Biochem 41:673-702; Gala and Morrison (2004) J. Immunol 172:5489-94; Wallick *et al.*, (1988) J Exp Med 168: 1099-109; Spiro (2002) Glycobiology 12:43R-56R; Parekh *et al.*, (1985) Nature 316:452-7; Mimura *et al.*, (2000) Mol Immunol 37:697-706). Se sabe que la glucosilación se produce en los motivos que contienen una secuencia N-X-S/T. En algunos casos, un anticuerpo anti-TIM3 no contiene glucosilación en la región variable. Esto se puede lograr seleccionando anticuerpos que no contienen el motivo de glucosilación en la región variable o mutando residuos en la región de glucosilación.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente no contienen sitios de isomerismo de asparagina. La desamidación de asparagina se puede producir en secuencias N-G o D-G y puede dar como resultado la creación de un residuo de ácido isoaspártico que introduce un pliegue en la cadena de polipéptidos y disminuye su estabilidad (efecto del ácido isoaspártico).

Cada anticuerpo tendrá un punto isoeléctrico único (pi), que a menudo se encuentra en el intervalo de pH de 6 a 9.5. A menudo, el pi de un anticuerpo IgG1 se encuentra en el intervalo de pH de 7-9.5 y, a menudo, el pi de un anticuerpo IgG4 se encuentra en el intervalo de pH de 6-8. Existen conjeturas con respecto a que los anticuerpos con un pi fuera del intervalo normal pueden presentar despliegue e

inestabilidad en condiciones *in vivo*. Por ello, un anticuerpo anti-TIM3 puede contener un valor pi que se encuentre dentro del intervalo normal. Esto puede lograrse seleccionando anticuerpos con un pi en el intervalo normal o mutando residuos de superficie cargada.

Cada anticuerpo tendrá una temperatura de fusión característica, con una temperatura de fusión más alta que indica mayor estabilidad general *in vivo* (Krishnamurthy R and Manning M C (2002) Curr Pharm Biotechnol 3:361-71). En general, la TMi (la temperatura de despliegue inicial) puede ser mayor de 60 °C, mayor de 65 °C o mayor de 70 °C. El punto de fusión de un anticuerpo se puede medir usando calorimetría de barrido diferencial (Chen *et al.*, (2003) Pharm Res 20: 1952-60; Ghirlando *et al.*, (1999) Immunol Lett 68:47-52) o dicroísmo circular (Murray *et al.*, (2002) J. Chromatogr Sci 40:343-9).

En una modalidad, se seleccionan anticuerpos que no se degradan rápidamente. La degradación de un anticuerpo se puede medir usando electroforesis capilar (CE) y MALDI-MS (Alexander A J y Hughes D E (1995) Anal Chem 67:3626-32).

En otra modalidad, se seleccionan anticuerpos que tienen efectos de agregación mínimos, que pueden producir el desencadenamiento de una respuesta inmunitaria no deseada y/o propiedades farmacocinéticas alteradas y/o desfavorables. En general, los anticuerpos son aceptables con una agregación de

25 % o menos, 20 % o menos, 15 % o menos, 10 % o menos, o 5 % o menos. La agregación se puede medir mediante diversas técnicas, que incluyen columna de exclusión por tamaño (SEC), cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y dispersión de luz.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 tiene una combinación de estructuras y propiedades descritas anteriormente en las secciones (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX). En una modalidad, un anticuerpo anti-TIM3 compite de manera cruzada con los anticuerpos 13A3, 17C3, 8B9, 8C4, 3G4, 17C8 y 9F6, como se describe en las secciones I y/o VI, derivados de la secuencia germinal descrita en la sección III, tiene mutaciones conservadas como se describen en la sección V y/o tiene homología con los anticuerpos anti-TIM3 en la sección I y II como se describe en la sección IV en combinación con una o más proteínas funcionales descritas en cualquier parte en la presente.

IX. Métodos para modificar anticuerpos por ingeniería genética

Como se analizó anteriormente, los anticuerpos anti-TIM3 que tienen las secuencias de VH y VL descritos en la presente se pueden usar para crear nuevos anticuerpos anti-TIM3 mediante la modificación de las secuencias de VH y/o VL, o las regiones constantes unidas a estas. Por lo tanto, en otro aspecto descrito en la presente, las

características estructurales de un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente se usan para crear anticuerpos anti-TIM3 estructuralmente relacionados que retienen al menos una propiedad funcional de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente, tal como la unión a TIM3 humana y TIM3 de mono cinomólogo. Por ejemplo, una o más regiones CDR de 17C3, 8B9, 8C4, 3G4, 17C8, 9F6, 13A3 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18 se pueden combinar de manera recombinante con regiones de marco conocidas y/u otras CDR para crear anticuerpos anti-TIM3 adicionales modificados por ingeniería genética descritos en la presente, como se analizó anteriormente. Otros tipos de modificaciones incluyen aquellos descritos en la sección anterior. El material de inicio para el método de modificación por ingeniería genética es una o más de las secuencias de VH y/o VL proporcionadas en la presente, o una o más de las regiones CDR de estas. Para crear el anticuerpo modificado por ingeniería genética, no es necesario realmente preparar (es decir, expresar como una proteína) un anticuerpo que tenga uno o más de las secuencias de VH y/o VL proporcionadas en la presente, o una o más de las regiones CDR de estas. En su lugar, la información contenida en las secuencias se usa como el material de inicio para crear secuencias de "segunda generación" derivadas de las secuencias originales y, luego, las secuencias de "segunda generación" se preparan y se expresan como una proteína.

En consecuencia, en la presente se proporcionan métodos para preparar un anticuerpo anti-TIM3 que comprende:

(a) proporcionar: (i) una secuencia de anticuerpos de la región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de CDR1 seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 41 a 45, una secuencia de CDR2 seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 46 a 52 y 122-125, y/o una secuencia de CDR3 seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 53 a 59 y 126-129; y (ii) una secuencia de anticuerpos de la región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de CDR1 seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 64 y 65, una secuencia de CDR2 seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 66 y 67, y/o una secuencia de CDR3 seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 68 a 71;

(b) alterar al menos un residuo de aminoácido dentro de la secuencia de anticuerpos de la región variable de la cadena pesada y/o la secuencia de anticuerpos de la región variable de la cadena ligera para crear al menos una secuencia de anticuerpos alterados; y

(c) expresar la secuencia de anticuerpos alterados como una proteína.

Las técnicas de biología molecular estándares se pueden usar para preparar y expresar la secuencia de anticuerpos alterados. En algunas modalidades, el anticuerpo

codificado mediante las secuencias de anticuerpos alterados es aquel que retiene una, algunas o todas las propiedades funcionales de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente, que incluyen:

(1) unión a TIM3 humana soluble, por ejemplo, con una K_D de 10 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(2) unión a TIM3 de mono cinomólogo soluble, por ejemplo, con una K_D de 100 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 100 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(3) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 1 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 1 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo (por ejemplo, como se describe en los Ejemplos);

(4) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(5) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 20 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 20 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo (por ejemplo, como se describe

en los Ejemplos);

(6) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(7) inducción o mejora de la activación de linfocitos T (por ejemplo, mediante bloqueo o reducción del efecto inhibidor de TIM3), como se demuestra mediante (i) el aumento de la producción de IFN-γ en linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL) y/o (ii) la mejora en la proliferación de linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(8) estimulación de la proliferación de los linfocitos T en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(9) inhibición de la unión de fosfatidilserina a TIM3, por ejemplo, como se mide mediante el ensayo de bloqueo "en serie" de PS-hTIM3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(10) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;

(11) unión a una de las siguientes regiones del

dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 290): (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298); (c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298, respectivamente); y (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297), por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(12) unión reducida a TIM3 humana, en donde uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 (como se enumera en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(13) competencia en cualquier dirección o en ambas direcciones para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo que comprende los dominios VH y VL de cualquiera de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17 y TIM3.18, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(14) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) según se determina mediante HDX-MS, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos;

(15) interacción de las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52,

P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X; (por ejemplo, descrito en los Ejemplos; numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)); y/o

(16) (a) unión reducida a TIM3 humana, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 y, opcionalmente, D104 y Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre; (b) unión a ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), como se determina mediante HDX-MS, como se describe en los Ejemplos; y/o (c) competencia o bloqueo cruzado con la unión de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

El anticuerpo alterado puede presentar una o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, o todas las propiedades funcionales indicadas anteriormente como (1) a (16). Las propiedades funcionales de los anticuerpos alterados se pueden evaluar usando ensayos estándares disponibles en el estado de la técnica y/o descritos en la presente, tales como los indicados en los Ejemplos (por ejemplo, ELISA, FACS).

En algunas modalidades de los métodos para modificar anticuerpos anti-TIM3 por ingeniería genética descritos en la presente, las mutaciones se pueden introducir de manera aleatoria o selectiva a lo largo de todo o en una parte de un anticuerpo anti-TIM3 que codifica la secuencia, y los anticuerpos anti-TIM3 modificados resultantes se pueden cribar para evaluar la actividad de unión y/u otras propiedades funcionales, tal como se describe en la presente. Los métodos mutacionales se describieron en el estado de la técnica. Por ejemplo, la publicación PCT WO 02/092780 de Short describe métodos para crear y cribar mutaciones de anticuerpo mediante mutagénesis por saturación, ensamble de ligación sintética o una combinación de los mismos. De manera alternativa, la publicación PCT WO 03/074679 de Lazar *et al*. describe métodos para usar métodos computacionales de cribado con el fin de optimizar propiedades fisioquímicas de anticuerpos.

X. Moléculas de ácidos nucleicos

Otro aspecto descrito en la presente se refiere a moléculas de ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en células completas, en un lisado celular o en una forma parcialmente purificada o sustancialmente pura. Un ácido nucleico se "aísla" o "se vuelve sustancialmente puro" cuando se purifica de otros

componentes celulares u otros contaminantes, por ejemplo, otros ácidos nucleicos (por ejemplo, otro ADN cromosómico, por ejemplo, el ADN cromosómico que está ligado al ADN aislado natural) o proteínas celulares, mediante técnicas estándares, que incluyen el tratamiento con SDS/alcalino, bandas de CsCl, cromatografía en columna, enzimas restrictivas, electroforesis en gel de agarosa y otras técnicas conocidas en el estado de la técnica. Véase F. Ausubel, *et al*., ed. (1987) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, Nueva York. Un ácido nucleico descrito en la presente puede ser, por ejemplo, ADN o ARN, y puede contener o no secuencias intrónicas. En algunas modalidades, el ácido nucleico es una molécula de cADN.

Los ácidos nucleicos descritos en la presente se pueden obtener usando técnicas de biología molecular estándares. En el caso de los anticuerpos expresados por hibridomas (por ejemplo, hibridomas preparados de ratones transgénicos que tienen genes de inmunoglobulina humana como se describe más adelante), los cADN que codifican la cadena ligera y la cadena pesada del anticuerpo obtenido mediante el hibridoma se pueden obtener mediante técnicas estándares de amplificación por PCR o clonación de cADN. En el caso de los anticuerpos obtenidos de una genoteca de inmunoglobulina (por ejemplo, usando técnicas de expresión en fago), el ácido

nucleico que codifica el anticuerpo se puede recuperar de la genoteca.

Algunas moléculas de ácidos nucleicos descritas en la presente son aquellas que codifican las secuencias de VH y VL de los anticuerpos 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4, 17C8 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18. Los ejemplos de secuencias de ADN que codifican las secuencias de VH de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 167 a 173, 245 a 254, y 359. Los ejemplos de secuencias de ADN que codifican las secuencias de VL de 13A3, 17C3 y 3G4 se indican en la SEQ ID NO: 193. Los ejemplos de secuencias de ADN que codifican las secuencias de VL de 8B9, 8C4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 194. Los ejemplos de secuencias de ADN que codifican las secuencias de VL de 9F6 se indican en la SEQ ID NO: 194 a 196. Los ejemplos de secuencias de ADN que codifican las secuencias de la cadena pesada de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 134 a 161, 205 a 244, y 355-358. Los ejemplos de secuencias de ADN que codifican las secuencias de la cadena ligera de 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8 se indican en la SEQ ID NO: 162-166.

Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican los dominios VH y VL maduros de los anticuerpos 13A3.IgG1.1 y 13A3.IgG1.3 (misma región variable) se indican en la SEQ ID NO: 167 y 193, respectivamente. Los ejemplos de ácidos

nucleicos que codifican las cadenas pesadas maduras de los anticuerpos 13A3.IgG1.1 y 13A3.IgG1.3 se indican en la SEQ ID NO: 134 y 148, respectivamente, y un ejemplo de ácido nucleico que codifica la cadena ligera madura de los anticuerpos 13A3.IgG1.1 y 13A3.IgG1.3 se indica en la SEQ ID NO: 162.

Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican los dominios VH y VL maduros de los anticuerpos 8B9.IgG1.1 y 8B9.IgG1.3 (misma región variable) se indican en la SEQ ID NO: 168 y 194, respectivamente. Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesadas maduras de los anticuerpos 8B9.IgG1.1 y 8B9.IgG1.3 se indican en la SEQ ID NO: 135 y 149, respectivamente, y un ejemplo de ácido nucleico que codifica la cadena ligera madura de los anticuerpos 8B9.IgG1.1 y 8B9.IgG1.3 se indica en la SEQ ID NO: 163.

Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican los dominios VH y VL maduros de los anticuerpos 8C4.IgG1.1 y 8C4.IgG1.3 (misma región variable) se indican en la SEQ ID NO: 169 y 194, respectivamente. Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesadas maduras de los anticuerpos 8C4.IgG1.1 y 8C4.IgG1.3 se indican en la SEQ ID NO: 136 y 150, respectivamente, y un ejemplo de ácido nucleico que codifica la cadena ligera madura de los anticuerpos 8C4.IgG1.1 y 8C4.IgG1.3 se indica en la SEQ ID

NO: 163.

Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican los dominios VH y VL maduros de los anticuerpos 17C3.IgG1.1 y 17C3.IgG1.3 (misma región variable) se indican en la SEQ ID NO: 170 y 193, respectivamente. Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesadas maduras de los anticuerpos 17C3.IgG1.1 y 17C3.IgG1.3 se indican en la SEQ ID NO: 137 y 151, respectivamente, y un ejemplo de ácido nucleico que codifica la cadena ligera madura de los anticuerpos 17C3.IgG1.1 y 17C3.IgG1.3 se indica en la SEQ ID NO: 162.

Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican los dominios VH y VL maduros de los anticuerpos 9F6.IgG1.1 y 9F6.IgG1.3 (misma región variable) se indican en la SEQ ID NO: 171 y 197, respectivamente. Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesadas maduras de los anticuerpos 9F6.IgG1.1 y 9F6.IgG1.3 se indican en la SEQ ID NO: 138 y 152, respectivamente, y un ejemplo de ácido nucleico que codifica la cadena ligera madura de los anticuerpos 9F6.IgG1.1 y 9F6.IgG1.3 se indica en la SEQ ID NO: 166.

Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican los dominios VH y VL maduros de los anticuerpos 3G4.IgG1.1 y 3G4.IgG1.3 (misma región variable) se indican en la SEQ ID NO: 172 y 193, respectivamente. Los ejemplos de ácidos

nucleicos que codifican las cadenas pesadas maduras de los anticuerpos 3G4.IgG1.1 y 3G4.IgG1.3 se indican en la SEQ ID NO: 139 y 153, respectivamente, y un ejemplo de ácido nucleico que codifica la cadena ligera madura de los anticuerpos 3G4.IgG1.1 y 3G4.IgG1.3 se indica en la SEQ ID NO: 162.

Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican los dominios VH y VL maduros de los anticuerpos 17C8.IgG1.1 y 17C8.IgG1.3 (misma región variable) se indican en la SEQ ID NO: 173 y 194, respectivamente. Los ejemplos de ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesadas maduras de los anticuerpos 17C8.IgG1.1 y 17C8.IgG1.3 se indican en la SEQ ID NO: 140 y 154, respectivamente, y un ejemplo de ácido nucleico que codifica la cadena ligera madura de los anticuerpos 17C8.IgG1.1 y 17C8.IgG1.3 se indica en la SEQ ID NO: 163.

Los ejemplos de ácidos nucleicos anteriores también pueden incluir un péptido de señal indicado en la SEQ ID NO: 267 a 271 y 361. Las secuencias de nucleótidos que codifican estos péptidos de señal se indican en la SEQ ID NO: 272 a 276, 362 y 363.

Las moléculas de ácidos nucleicos descritas en la presente se pueden modificar para eliminar las secuencias específicas, por ejemplo, secuencias de reconocimiento de enzimas de restricción, o para optimizar codones.

Un método para elaborar 13A3 IgG1.1, 8B9 IgG1.1, 8C4 IgG1.1, 17C3 IgG1.1, 9F6 IgG1.1, 3G4 IgG1.1, 17C8 IgG1.1 y/o TIM3.2 a TIM3.18 IgG1.1 puede comprender expresar la cadena pesada y las cadenas ligeras en una línea celular que comprende las secuencias de nucleótidos que codifican las cadenas ligera y pesada con un péptido de señal, por ejemplo, para 13A3 IgG1.1, SEQ ID NO: 269 y 268, respectivamente. Un método para elaborar 13A3 IgG1.3, 8B9 IgG1.3, 8C4 IgG1.3, 17C3 IgG1.3, 9F6 IgG1.3, 3G4 IgG1.3 y/o 17C8 IgG1.3 puede comprender expresar la cadena pesada y las cadenas ligeras en una línea celular que comprende las secuencias de nucleótidos que codifican las cadenas ligera y pesada con un péptido de señal, por ejemplo, para 13A3 IgG1.3, SEQ ID NO: 274 y 273, respectivamente. Las células hospederas que comprenden estas secuencias de nucleótidos se incluyen en la presente.

Una vez que se obtienen los fragmentos de ADN que codifican los segmentos VH y VL, estos fragmentos de ADN también se pueden manipular mediante técnicas de ADN recombinante estándares, por ejemplo, para convertir los genes de la región variable en genes de la cadena de anticuerpos de longitud completa, en genes del fragmento Fab o en un gen scFv. En estas manipulaciones, un fragmento de ADN que codifica VL o VH se liga operativamente a otro fragmento de ADN que codifica otra proteína, tal como una región constante del anticuerpo o un ligador flexible. Como

se usa en este contexto, la expresión "ligado operativamente" significa que los dos fragmentos de ADN se unen de manera tal que las secuencias de aminoácidos codificadas por los dos fragmentos de ADN permanecen en el marco.

El ADN aislado que codifica la región VH se puede convertir en un gen de la cadena pesada de longitud completa ligando operativamente el ADN que codifica VH a otra molécula de ADN que codifica regiones constantes de la cadena pesada (bisagra, CH1, CH2 y/o CH3). Las secuencias de genes humanos de la región constante de la cadena pesada se conocen en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, Kabat, E. A., *et al*. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, publicación NIH No. 91-3242), y los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones se pueden obtener mediante la amplificación por PCR estándar. La región constante de la cadena pesada puede ser una región constante de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM o IgD, por ejemplo, una región de IgG1. Para un gen de la cadena pesada del fragmento Fab, el ADN que codifica VH se puede ligar operativamente a otra molécula de ADN que codifica solo la región constante CH1 de la cadena pesada.

El ADN aislado que codifica la región VL se puede convertir en un gen de la cadena ligera de longitud completa (y también en un gen de la cadena ligera Fab) ligando

operativamente el ADN que codifica VL a otra molécula de ADN que codifica la región constante de la cadena ligera, CL. Las secuencias de genes humanos de la región constante de la cadena ligera se conocen en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, Kabat, E. A., *et al*. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, publicación NIH No. 91-3242), y los fragmentos de ADN que abarcan estas regiones se pueden obtener mediante la amplificación por PCR estándar. La región constante de la cadena ligera puede ser una región constante kappa o lambda.

A fin de crear un gen scFv, los fragmentos de ADN que codifican VH y VL se ligan operativamente a otro fragmento que codifica un ligador flexible, por ejemplo, que codifica la secuencia de aminoácidos (Gly4 -Ser)3, de manera que las secuencias de VH y VL se puedan expresar como una proteína de cadena simple contigua, con las regiones VL y VH unidas mediante el ligador flexible (véanse, por ejemplo, Bird *et al*., (1988) *Science* 242:423-426; Huston *et al*., (1988) *Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; McCafferty *et al*., (1990) *Nature* 348:552-554).

En la presente también se proporcionan moléculas de ácidos nucleicos que codifican secuencias de VH y VL que son homólogas a aquellas de los anticuerpos 17C3, 8B9, 8C4, 3G4, 17C8, 9F6, 13A3 y cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18. Los

ejemplos de moléculas de ácidos nucleicos codifican secuencias de VH y VL que son al menos 70 % idénticas, por ejemplo, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 99 % idénticas a las moléculas de ácidos nucleicos que codifican las secuencias de VH y VL de los anticuerpos 17C3, 8B9, 8C4, 3G4, 17C8, 9F6, 13A3 o cualquiera de TIM3.2 a TIM3.18. En la presente también se proporcionan moléculas de ácidos nucleicos con sustituciones conservadoras (es decir, sustituciones que no alteran la secuencia de aminoácidos resultante luego de la traducción de la molécula de ácido nucleico), por ejemplo, para la optimización de codones.

También se proporcionan ácidos nucleicos que codifican las regiones VH y/o VL de anticuerpos anti-TIM3, tales como los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente, cuyos ácidos nucleicos comprenden una secuencia de nucleótidos que es al menos aproximadamente 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a cualquiera de las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones VH y/o VL de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente.

También se proporcionan ácidos nucleicos que codifican las cadenas pesada y/o ligera de anticuerpos anti-TIM3, tales como los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente, cuyos ácidos nucleicos comprenden una secuencia de nucleótidos que es al menos aproximadamente 75 %, 80 %, 85 %,

90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99% idéntica a cualquiera de las secuencias de nucleótidos que codifican las cadenas pesada y/o ligera de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente.

XI. Producción de anticuerpos

Los anticuerpos anti-TIM3 monoclonales descritos en la presente se pueden producir usando una variedad de técnicas conocidas, tales como la técnica estándar de hibridación de células somáticas descrita en Kohler y Milstein, Nature 256: 495 (1975). Aunque se prefieren los procedimientos de hibridación celular somática, en principio, también se pueden usar otras técnicas para producir anticuerpos monoclonales, por ejemplo, transformación viral u oncogénica de linfocitos B y técnica de expresión en fago que usa genotecas de genes de anticuerpo humano.

El sistema animal preferido para preparar hibridomas es el sistema murino. La producción de hibridomas en el ratón es un proceso sólidamente establecido. Los protocolos de inmunización y las técnicas para aislar esplenocitos inmunizados con fines de fusión son conocidos en el estado de la técnica. Los componentes de fusión (por ejemplo, células de mieloma murinas) y los procedimientos de fusión también son conocidos.

Los anticuerpos anti-TIM3 quiméricos o humanizados descritos en la presente se pueden preparar en función de la

secuencia de un anticuerpo monoclonal murino preparado como se describe anteriormente. El ADN que codifica las inmunoglobulinas de las cadenas pesada y ligera se puede obtener del hibridoma murino de interés y se puede modificar por ingeniería genética para contener secuencias de inmunoglobulina no murina (por ejemplo, humana) usando técnicas de biología molecular estándares. Por ejemplo, para crear un anticuerpo quimérico, las regiones variables murinas se pueden ligar a regiones constantes humanas usando los métodos conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 4,816,567 de Cabilly *et al*.). Para crear un anticuerpo humanizado, las regiones CDR murinas se pueden insertar en un marco humano usando los métodos conocidos en el estado de la técnica (véanse, por ejemplo, la patente estadounidense No. 5,225,539 de Winter y las patentes estadounidenses Nos. 5,530,101, 5,585,089, 5,693,762 y 6,180,370 de Queen *et al*.).

En una modalidad, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente son anticuerpos monoclonales humanos. Tales anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra TIM3 se pueden generar usando ratones transgénicos o transcromosómicos que tienen partes del sistema inmunitario humano en lugar del sistema de ratón. Estos ratones transgénicos y transcromosómicos incluyen ratones que, en la presente, se denominan ratones HuMAb y ratones KM,

respectivamente, y en conjunto, “ratones de Ig humana”.

HUMAB MOUSE® (Medarex, Inc.) contiene minilocus del gen de inmunoglobulina humana que codifican secuencias de inmunoglobulina de la cadena pesada (μ y γ) y de la cadena ligera κ humana sin redisposición, junto con mutaciones dirigidas que inactivan el locus de las cadenas μ y κ endógeno (véase, por ejemplo, Lonberg, *et al*., (1994) *Nature* 368(6474): 856-859). En consecuencia, los ratones muestran una expresión reducida de κ o IgM de ratón, y en respuesta a la inmunización, los transgenes de las cadenas pesada y ligera humanos introducidos se someten a un cambio de clase y mutación somática para generar IgGK monoclonal humana con alta afinidad (Lonberg, N. *et al*. (1994), supra; se hace una reseña en Lonberg, N. (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101; Lonberg, N. y Huszar, D. (1995) *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93, y Harding, F. y Lonberg, N. (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546). La preparación y el uso de ratones HuMab y las modificaciones genómicas que tienen estos ratones también se describen en Taylor, L. *et al*. (1992) *Nucleic Acids Research* 20:6287-6295; Chen, J. *et al*., (1993) *International Immunology* 5: 647-656; Tuaillon *et al*. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:3720-3724; Choi *et al*. (1993) *Nature Genetics* 4:117-123; Chen, J. *et al*. (1993) EMBO J. 12: 821-830; Tuaillon *et al*. (1994) *Immunol.* 152:2912-2920; Taylor, L. *et al*. (1994) *International*

Immunology 6: 579-591; y Fishwild, D. *et al*. (1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851. Véanse también las patentes estadounidenses Nos. 5,545,806, 5,569,825, 5,625,126, 5,633,425, 5,789,650, 5,877,397, 5,661,016, 5,814,318, 5,874,299 y 5,770,429, todas de Lonberg y Kay; la patente estadounidense No. 5,545,807 de Surani *et al*.; las publicaciones PCT Nos. WO 92/03918, WO 93/12227, WO 94/25585, WO 97/13852, WO 98/24884 y WO 99/45962, todas de Lonberg y Kay; y la publicación PCT No. WO 01/14424 de Korman *et al*.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se obtienen usando un ratón que tiene secuencias de inmunoglobulina humana en transgenes y transcromosomas, tales como un ratón que tiene un transgén de la cadena pesada humana y un transcromosoma de la cadena ligera humana. Tales ratones, denominados en la presente "ratones KM", se describen en detalle en la publicación PCT WO 02/43478 de Ishida *et al*.

Asimismo, los sistemas animales transgénicos alternativos que expresan genes de inmunoglobulina humana están disponibles en el estado de la técnica y se pueden usar para obtener los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente. Por ejemplo, se puede usar un sistema transgénico alternativo denominado Xenomouse (Abgenix, Inc.); tales ratones se describen en, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 5,939,598, 6,075,181, 6,114,598,

6,150,584 y 6,162,963 de Kucherlapati *et al*.

Además, los sistemas animales transcromosómicos alternativos que expresan genes de inmunoglobulina humana están disponibles en el estado de la técnica y se pueden usar para obtener los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente. Por ejemplo, se pueden usar ratones que tienen un transcromosoma de la cadena pesada humana y un transcromosoma de la cadena ligera humana, denominados "ratones TC"; los cuales se describen en Tomizuka *et al*. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 97:722-727. Asimismo, las vacas que tienen transcromosomas de las cadenas pesada y ligera humanas se describieron en el estado de la técnica (Kuroiwa *et al*. (2002) *Nature Biotechnology* 20:889-894) y se pueden usar para obtener los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente.

Los sistemas de ratón adicionales descritos en el estado de la técnica para obtener anticuerpos humanos, por ejemplo, anticuerpos anti-TIM3 humana, incluyen (i) el ratón VELOCIMMUNE® (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.), en donde las regiones variables endógenas de las cadenas pesada y ligera del ratón se reemplazaron, mediante recombinación homóloga, con regiones variables de las cadenas pesada y ligera humanas, ligadas operativamente a las regiones constantes endógenas del ratón, de modo que los anticuerpos quiméricos (humano V/ratón C) se obtienen en los ratones y, luego, se convierten en anticuerpos completamente humanos mediante las

técnicas de ADN recombinante estándares; y (ii) el ratón MEMO® (Merus Biopharmaceuticals, Inc.), en donde el ratón contiene regiones variables de la cadena pesada humana sin redisposición pero una sola región variable de la cadena ligera humana común con redisposición. Tales ratones, y su uso para obtener anticuerpos, se describen en, por ejemplo, WO 2009/15777, US 2010/0069614, WO 2011/072204, WO 2011/097603, WO 2011/163311, WO 2011/163314, WO 2012/148873, US 2012/0070861 y US 2012/0073004.

Los anticuerpos anti-TIM3 monoclonales humanos descritos en la presente también se pueden preparar usando métodos de expresión en fago para cribar genotecas de genes de inmunoglobulina humana. Estos métodos de expresión en fago para aislar anticuerpos humanos se establecieron en el estado de la técnica. Véase, por ejemplo: Las patentes estadounidenses Nos. 5,223,409, 5,403,484 y 5,571,698 de Ladner *et al.*; las patentes estadounidenses Nos. 5,427,908 y 5,580,717 de Dower *et al.*; las patentes estadounidenses Nos. 5,969,108 y 6,172,197 de McCafferty *et al.*; y las patentes estadounidenses Nos. 5,885,793, 6,521,404, 6,544,731, 6,555,313, 6,582,915 y 6,593,081 de Griffiths *et al.*

Los anticuerpos anti-TIM3 monoclonales humanos descritos en la presente también se pueden preparar usando ratones SCID en los que se reconstituyeron células inmunitarias humanas, de manera que se puede generar una

respuesta de anticuerpos humanos al momento de la inmunización. Tales ratones se describen en, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 5,476,996 y 5,698,767 de Wilson *et al*.

XI.A. Inmunizaciones

A fin de generar anticuerpos completamente humanos contra TIM3, los ratones transgénicos o transcromosómicos que contienen genes de inmunoglobulina humana (por ejemplo, ratones HCol2, HCo7 o KM) se pueden inmunizar con una preparación purificada o enriquecida del antígeno TIM3 y/o células que expresan TIM3 o un fragmento de estas, como se describe para otros antígenos, por ejemplo, en Lonberg *et al*., (1994) *Nature* 368(6474): 856-859; Fishwild *et al*., (1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851 y WO 98/24884. De manera alternativa, los ratones se pueden inmunizar con ADN que codifica TIM3 humana o un fragmento de esta. En algunas modalidades, los ratones tendrán 6-16 semanas de vida luego de la primera infusión. Por ejemplo, una preparación purificada o enriquecida (5-50 µg) del antígeno TIM3 recombinante se puede usar para inmunizar los ratones HuMAb por ruta intraperitoneal. Si las inmunizaciones que usan una preparación purificada o enriquecida del antígeno TIM3 no producen anticuerpos, los ratones también se pueden inmunizar con células que expresan TIM3, por ejemplo, una línea celular, para

promover las respuestas inmunitarias. Los ejemplos de líneas celulares incluyen líneas celulares estables CHO y Raji que sobreexpresan TIM3.

La experiencia acumulativa con diversos antígenos demostró que los ratones HuMAb transgénicos responden mejor cuando se inmunizan inicialmente por ruta intraperitoneal (IP) o subcutánea (SC) con antígeno en adyuvante de Ribi, seguido por inmunizaciones IP/SC (hasta un total de 10) con antígeno en adyuvante de Ribi cada dos semanas. La respuesta inmunitaria se puede monitorear durante el protocolo de inmunización, en donde se obtienen muestras de plasma mediante extracción de sangre retroorbital. El plasma se puede cribar mediante ELISA y FACS (como se describe a continuación), y se pueden usar ratones con titulaciones suficientes de inmunoglobulina humana anti-TIM3 para las fusiones. Los ratones pueden recibir una dosis de refuerzo con antígeno por ruta intravenosa 3 días antes de ser sacrificados y de que se les retire el bazo y los ganglios linfáticos. Se espera que se puedan necesitar realizar 2-3 fusiones para cada inmunización. En general, se inmunizan entre 6 y 24 ratones para cada antígeno. Habitualmente, se usan las cepas HCo7, HCol2 y KM. De manera adicional, el transgén HCo7 y el transgén HCol2 se pueden criar juntos en un solo ratón que tiene dos transgenes de la cadena pesada humana diferentes (HCo7/HCol2).

XI.B. Generación de hibridomas que producen anticuerpos monoclonales contra TIM3

Para generar hibridomas que produzcan los anticuerpos anti-TIM3 monoclonales humanos descritos en la presente, se pueden aislar esplenocitos y/o células de nódulos linfáticos de ratones inmunizados, y se los puede fusionar a una línea celular inmortalizada adecuada, tal como una línea celular de mieloma de ratón. Los hibridomas resultantes se pueden cribar para la producción de anticuerpos específicos contra el antígeno. Por ejemplo, las suspensiones de células simples de linfocitos esplénicos de ratones inmunizados se pueden fusionar con células de mieloma de ratón Sp2/0 no segregadoras (ATCC, CRL 1581) con PEG. Las células se pueden colocar en una placa de microtitulación de fondo plano, y luego se pueden incubar en un medio seleccionado. Después de varias semanas, las células se pueden cultivar en un medio. Luego, las pocillos individuales se pueden cribar mediante ELISA para anticuerpos monoclonales humanos IgM e IgG. Una vez que ocurre el crecimiento extenso del hibridoma, el medio se puede observar, en general, después de 10-14 días. Los hibridomas segregadores de anticuerpos se pueden volver a colocar en placas, se pueden volver a cribar y, si todavía expresan IgG humana, los anticuerpos monoclonales se pueden subclonar al menos dos veces limitando la dilución. Los subclones estables luego se

pueden cultivar *in vitro* para generar pequeñas cantidades de anticuerpo en medio de cultivo tisular para la caracterización.

A fin de purificar anticuerpos monoclonales humanos, se pueden cultivar hibridomas seleccionados en matraces de centrifugadoras de dos litros para la purificación de anticuerpos monoclonales. Los sobrenadantes se pueden filtrar y concentrar antes de la cromatografía por afinidad con proteína A-sepharose (Pharmacia, Piscataway, N.J.). La IgG eluida se puede verificar mediante electroforesis en gel y cromatografía de líquidos de alta resolución para garantizar la pureza. La solución amortiguadora se puede intercambiar en PBS, y la concentración se puede determinar mediante OD280 usando un coeficiente de extinción de 1.43. Los anticuerpos monoclonales se pueden dividir en alícuotas y almacenar.

XI.C. Generación de transfectomas que producen anticuerpos monoclonales contra TIM3

Los anticuerpos se pueden producir en un transfectoma de célula hospedera usando, por ejemplo, una combinación de técnicas de ADN recombinante y métodos de transfección génica conocidos en el estado de la técnica (Morrison, S. (1985) *Science* 229:1202). 1202).

Por ejemplo, para expresar anticuerpos, o fragmentos de anticuerpos de los mismos, los ADN que

codifican las cadenas ligera y pesada parciales o de longitud completa se pueden obtener mediante técnicas de biología molecular estándares (por ejemplo, amplificación por PCR o clonación de cADN mediante el uso de un hibridoma que expresa el anticuerpo de interés), y los ADN se pueden insertar en vectores de expresión, de manera que los genes se liguen operativamente a las secuencias de control de transcripción y traducción. En este contexto, la expresión "ligado operativamente" significa que un gen del anticuerpo se liga en un vector, de manera que las secuencias de control de la transcripción y de la traducción en el vector cumplen su función prevista de regular la transcripción y la traducción del gen del anticuerpo. El vector de expresión y las secuencias de control de la expresión se eligen de manera que sean compatibles con la célula hospedera de expresión que se usa. El gen de la cadena ligera del anticuerpo y el gen de la cadena pesada del anticuerpo se pueden insertar en vectores separados, o ambos genes se insertan en el mismo vector de expresión. Los genes del anticuerpo se insertan en los vectores de expresión mediante métodos estándares (por ejemplo, ligación de sitios de restricción complementarios en el fragmento y el vector del gen del anticuerpo, o ligación de extremo roto si no hay ningún sitio de restricción presente). Las regiones variables de las cadenas ligera y pesada de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente

se pueden usar para crear genes de anticuerpos de longitud completa de cualquier isotipo de anticuerpo insertándolas en vectores de expresión que ya codifican regiones constantes de la cadena pesada y regiones constantes de la cadena ligera del isotipo deseado, de manera que el segmento VH se ligue operativamente al segmento CH en el vector y el segmento VL se ligue operativamente al segmento CL en el vector.

De manera adicional o alternativa, el vector de expresión recombinante puede codificar un péptido de señal que facilita la secreción de la cadena de anticuerpos de una célula hospedera. El gen de la cadena de anticuerpos se puede clonar en el vector, de manera que el péptido de señal se ligue en el marco al terminal amino del gen de la cadena de anticuerpos. El péptido de señal puede ser un péptido de señal de inmunoglobulina o un péptido de señal heterólogo (es decir, un péptido de señal de una proteína que no es inmunoglobulina).

En modalidades de ejemplo, se pueden usar los siguientes péptidos de señal de cadenas ligeras y pesadas de anticuerpos humanos: MDWTWRVFCLLAVAPGAHS (SEQ ID NO: 267); METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268); MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (SEQ ID NO: 269); MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (SEQ ID NO: 270); MDMRVPAQLLGLLLWLPGARC (SEQ ID NO: 271) o MRAWIFFLLCLAGRALA (SEQ ID NO: 361). En una modalidad particular, una secuencia de señal utilizada para la expresión de cualquiera de los

anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente es SEQ ID NO: 361. Las cadenas ligera y pesada de los anticuerpos anti-TIM3 se pueden expresar con la secuencia de señal respectiva que estaba unida a cada cadena en el hibridoma del que se clonaron. A continuación aparecen las secuencias de señal de diversos anticuerpos anti-TIM3 como se presentan en el hibridoma del que se clonaron, en donde las secuencias de señal se pueden usar para expresar el mismo anticuerpo u otro anticuerpo:

(i) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VH 13A3: MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (SEQ ID NO: 269)

(ii) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VH 13A3: ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC (SEQ ID NO: 274)

(iii) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VL 13A3: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(iv) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VL 13A3: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(v) secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VH 8B9: MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (SEQ ID NO: 269)

(vi) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VH 8B9:

ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC (SEQ ID NO: 274)

(vii) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VL 8B9: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(viii) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal VL de 8B9: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(ix) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VH 8C4: MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (SEQ ID NO: 269)

(x) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VH 8C4: ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC (SEQ ID NO: 274)

(xi) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VL 8C4: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(xii) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VL 8C4: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(xiii) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VH 17C3: MDWTWRVFCLLAVAPGAHS (SEQ ID NO: 267)

(xiv) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VH 17C3: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA

(SEQ ID NO: 272)

(xv) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VL 17C3: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(xvi) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VL 17C3: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(xvii) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VH 9F6: MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (SEQ ID NO: 270)

(xviii) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VH 9F6: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO: 275)

(xix) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VL1 9F6: MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC (SEQ ID NO: 271)

(xx) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VL1 9F6: ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA GATGT (SEQ ID NO: 276)

(xxi) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VL2 y VL3 9F6: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(xxii) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VL2 y VL3 9F6: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(xxiii) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VH 3G4: MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (SEQ ID NO: 270)

(xxiv) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VH 3G4: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO: 275)

(xxv) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VL 3G4: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(xxvi) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VL 3G4: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(xxvii) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VH 17C8: MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (SEQ ID NO: 270)

(xxviii) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VH 17C8: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO: 275)

(xxix) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal de VL 17C8: METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(xxx) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal de VL 17C8: ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273).

En otra modalidad, las cadenas ligera y pesada de

los anticuerpos anti-TIM3 (por ejemplo, TIM3.2 a TIM3.18) se pueden modificar por ingeniería genética con secuencias de señal que difieren de aquellas presentes en los hibridomas de los que se clonaron. Los ejemplos de estas secuencias incluyen, entre otros, los siguientes:

(i) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal para la cadena pesada: ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCA (SEQ ID NO: 362)

(ii) Secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia de señal para la cadena ligera: ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCC (SEQ ID NO: 363)

(iii) Secuencia de aminoácidos de la secuencia de señal para las cadenas ligera y pesada: MRAWIFFLLCLAGRALA (SEQ ID NO: 361).

Además de los genes de la cadena de anticuerpos, los vectores de expresión recombinante pueden tener secuencias reguladoras que controlan la expresión de los genes de la cadena de anticuerpos en una célula hospedera. La expresión “secuencia reguladora” incluye promotores, potenciadores y otros elementos de control de la expresión (por ejemplo, señales de poliadenilación) que controlan la transcripción o la traducción de los genes de la cadena de anticuerpos. Estas secuencias reguladoras se describen, por

ejemplo, en Goeddel (Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990)). Las personas de habilidad en la técnica tendrán en cuenta que el diseño del vector de expresión, que incluye la selección de secuencias reguladoras, puede depender de factores, tales como la elección de la célula hospedera que se transformará, el nivel de expresión de la proteína deseada, etc. Las secuencias reguladoras preferidas para la expresión de células hospederas de mamíferos incluyen elementos virales que dirigen altos niveles de expresión proteica en células de mamíferos, tales como promotores y/o potenciadores derivados de citomegalovirus (CMV), virus del simio 40 (SV40), adenovirus (por ejemplo, el promotor tardío principal de adenovirus (AdMLP) y polioma. De manera alternativa, se pueden usar secuencias reguladoras no virales, tales como el promotor de ubiquitina o el promotor de β-globina. Asimismo, se pueden usar elementos reguladores compuestos por secuencias de diferentes fuentes, tal como el sistema promotor SRa, que contiene secuencias del promotor temprano de SV40 y la repetición del terminal largo del virus de la leucemia humana de linfocitos T tipo 1 (Takebe, Y. *et al.* (1988) *Mol. Cell. Biol.* 8:466-472).

Además de los genes de la cadena de anticuerpos y de las secuencias reguladoras, los vectores de expresión recombinante pueden tener secuencias adicionales, tales como

las secuencias que regulan la replicación del vector en las células hospederas (por ejemplo, orígenes de replicación) y genes marcadores seleccionables. El gen marcador seleccionable facilita la selección de células hospederases en las que se introdujo el vector (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 4,399,216, 4,634,665 y 5,179,017, todas de Axel *et al*). Por ejemplo, en general, el gen marcador seleccionable confiere resistencia a fármacos, tales como G418, higromicina o metotrexato, en una célula hospedera en la cual se introdujo el vector. Los genes marcadores seleccionables preferidos incluyen el gen de dihidrofolato reductasa (DHFR) (para usar en células hospederas dhfr- con amplificación/selección de metotrexato) y el gen neo (para la selección de G418).

Para la expresión de las cadenas ligera y pesada, los vectores de expresión que codifican las cadenas ligera y pesada se transfectan en una célula hospedera mediante técnicas estándares. Las diversas formas del término "transfección" abarcan una amplia variedad de técnicas que se usan con frecuencia para la introducción de ADN exógeno en una célula hospedera procariota o eucariota, por ejemplo, electroporación, precipitación de fosfato de calcio, transfección de DEAE-dextrano y similares.

Si bien es posible, en teoría, expresar los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente en células

hospederas procariotas o eucariotas, la expresión de los anticuerpos en las células eucariotas y, con mayor preferencia, en las células hospederas de mamíferos, es de máxima preferencia porque las células eucariotas y, en particular, células de mamíferos son más susceptibles de agruparse y segregar un anticuerpo inmunológicamente activo y plegado adecuadamente, que las células procariotas. Se reportó que la expresión procariótica de genes de anticuerpos es ineficaz para producir altos rendimientos de anticuerpo activo (Boss, M. A. y Wood, C. R. (1985) *Immunology Today* 6: 12-13).

Algunas células hospederas de mamíferos que se prefieren para expresar los anticuerpos anti-TIM3 recombinantes descritos en la presente incluyen las de ovario de hámster chino (células CHO) (que incluyen células CHO dhfr-, descritas en Urlaub y Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220, que se usan con un marcador seleccionable DHFR, por ejemplo, como se describe en R. J. Kaufman y P. A. Sharp (1982) *Mol. Biol.* 759:601-621), células de mieloma NSO, células COS y células SP2. En particular, para usar con las células de mieloma NSO, otro sistema de expresión es el sistema de expresión del gen GS descrito en WO 87/04462, WO 89/01036 y EP 338.841. Cuando los vectores de expresión recombinante que codifican genes de anticuerpos se introducen en células hospederas de mamíferos, los

anticuerpos se producen cultivando las células hospederas durante un período suficiente para permitir la expresión del anticuerpo en las células hospederas o, con mayor preferencia, la secreción del anticuerpo en el medio de cultivo donde se desarrollan las células hospederas. Los anticuerpos se pueden recuperar del medio de cultivo usando métodos estándares de purificación de proteínas.

XII. Ensayos

Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden analizar para evaluar la unión a TIM3 humana mediante, por ejemplo, ELISA estándar. En síntesis, las placas de microtitulación se recubren con TIM3 purificada, y luego se bloquean con albúmina de suero bovino. Las diluciones de anticuerpo (por ejemplo, diluciones de plasma de ratones inmunizados con TIM3) se agregan a cada pocillo y se incuban. Las placas se lavan y se incuban con reactivo secundario (por ejemplo, para anticuerpos humanos, un reactivo policlonal específico de Fc de IgG antihumana de cabra) conjugado con peroxidasa de rábano (HRP). Después del lavado, las placas se pueden desarrollar y analizar mediante un espectrofotómetro. El suero de ratones inmunizados luego se pueden volver a cribar mediante citometría de flujo para unirse a una línea celular que expresa TIM3 humana, pero no a una línea celular de control que no expresa TIM3. En resumen, la unión de los anticuerpos anti-TIM3 se puede evaluar

incubando las células CHO que expresan TIM3 con el anticuerpo anti-TIM3. Las células se pueden lavar, y la unión se puede detectar con un anticuerpo anti-IgG humana. Los análisis citométricos de flujo se pueden realizar usando citometría de flujo FACScan (Becton Dickinson, San José, CA). Los ratones que desarrollen las titulaciones más altas se pueden usar para fusiones.

Se puede usar un ensayo ELISA como se describió anteriormente para cribar anticuerpos y, por lo tanto, hibridomas que producen anticuerpos que muestran reactividad positiva con el inmunógeno TIM3. Los hibridomas que producen anticuerpos que se unen con afinidad alta, a TIM3 luego se pueden subclonar y volver a caracterizar. Un clon de cada hibridoma, que retiene la reactividad de las células de origen (mediante ELISA), luego se puede elegir para fabricar un banco de células, y para la purificación de anticuerpos.

A fin de purificar anticuerpos anti-TIM3, se pueden cultivar hibridomas seleccionados para la purificación de anticuerpos monoclonales. Los sobrenadantes se pueden filtrar y concentrar antes de la cromatografía por afinidad. La IgG eluida se puede verificar mediante electroforesis en gel y cromatografía de líquidos de alta resolución para garantizar la pureza. La solución amortiguadora se puede intercambiar, y se puede determinar la concentración. Los anticuerpos monoclonales se pueden dividir en alícuotas y almacenar.

A fin de determinar si los anticuerpos monoclonales anti-TIM3 seleccionados se unen a epítopos únicos, cada anticuerpo se puede biotinilar usando reactivos disponibles en el comercio (Pierce, Rockford, IL). La unión a MAb biotinilado se puede detectar con una sonda etiquetada con estreptavidina. Los estudios de competencia que usan anticuerpos monoclonales no etiquetados y anticuerpos monoclonales biotinilados se pueden realizar usando placas ELISA recubiertas con TIM3, como se describió anteriormente.

A fin de determinar el isotipo de anticuerpos purificados, ELISA de isotipo se puede realizar usando reactivos específicos para anticuerpos de un isotipo particular. Por ejemplo, para determinar el isotipo de un anticuerpo monoclonal humano, las pocillos de las placas de microtitulación se pueden recubrir con 1 µg/ml de inmunoglobulina antihumana durante la noche a 4° C. Después de bloquearse con 1 % de BSA, las placas se hacen reaccionar con 1 µg/ml o menos de anticuerpos monoclonales de prueba o controles de isotipo purificado, a temperatura ambiente durante una o dos horas. Las pocillos luego se pueden hacer reaccionar con sondas conjugadas con fosfatasa alcalina específicas de IgG1 humana o IgM humana. Las placas se desarrollaron y se analizaron como se describió anteriormente.

A fin de evaluar la unión de anticuerpos

monoclonales a células vivas que expresan TIM3, se puede usar citometría de flujo, como se describió en los Ejemplos. En resumen, las líneas celulares que expresan TIM3 unida a la membrana (cultivada en condiciones de cultivo estándares) se mezclan con diversas concentraciones de anticuerpos monoclonales en PBS que contiene 0.1 % de BSA a 4 °C durante 1 hora. Luego del lavado, las células se hacen reaccionar con anticuerpo anti- IgG etiquetado con fluoresceína en las mismas condiciones que la tinción con anticuerpo primario. Las muestras se pueden analizar mediante el instrumento FACScan usando luz y propiedades de dispersión lateral para regular células simples, y así se determina la unión de los anticuerpos etiquetados. Se puede usar un ensayo alternativo que usa microscopía de fluorescencia, además del ensayo de citometría de flujo, o en lugar del mismo. Las células se pueden teñir exactamente como se describió anteriormente y se pueden examinar mediante microscopía de fluorescencia. Este método permite la visualización de células individuales, pero puede tener una sensibilidad disminuida en función de la densidad del antígeno.

Los anticuerpos anti-TIM3 se pueden volver a evaluar para determinar la reactividad con el antígeno TIM3 mediante transferencia Western. En resumen, se pueden preparar extractos celulares de células que expresan TIM3 y estos se pueden someter a electroforesis en gel de

poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio. Después de la electroforesis, los antígenos separados se transfieren a membranas de nitrocelulosa, se bloquean con 20 % de suero de ratón y se sondean con los anticuerpos monoclonales que se desean evaluar. La unión a IgG se puede detectar usando fosfatasa alcalina anti-IgG y se puede desarrollar con comprimidos de sustrato de BCIP/NBT (Sigma Chem. Co., St. Louis, MO).

Los métodos para analizar la afinidad de unión, la reactividad cruzada y la cinética de unión de diversos anticuerpos anti-TIM3 incluyen ensayos estándares conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, análisis de resonancia de plasmones superficiales (SPR) BIACORE™ mediante instrumento BIACORE™ 2000 SPR (Biacore AB, Uppsala, Suecia).

Se puede utilizar una variedad de ensayos para caracterizar la actividad biológica de los anticuerpos anti-TIM3 (que se pueden usar, por ejemplo, para comparar diferentes anticuerpos anti-TIM3), tales como aquellos descritos en la presente:

(1) ensayos de activación de linfocitos T, tales como ensayos que utilizan linfocitos T purificados obtenidos de PBMC de donantes humanos. Los ensayos se pueden realizar con el total de linfocitos T o con subplobaciones de los mismos, por ejemplo, linfocitos Th1, linfocitos T citotóxicos, linfocitos Treg, linfocitos T CD4+, linfocitos T

CD8+, siempre que expresen TIM3. La activación se puede medir determinando el nivel de secreción de algunas citocinas, por ejemplo, el interferón-γ o IL-2 o el nivel de proliferación de los linfocitos T. Sin pretender limitarse a un mecanismo de acción particular, la unión de anticuerpos TIM3 a TIM3 en linfocitos T puede prevenir la unión de TIM3 a un ligando de TIM3 (los ligandos putativos de TIM3 incluyen galectina-9, HMGB1, Semaforina-4A, CEACAM-1, ILT-4 y fosfatidilserina) y así prevenir la señalización mediada por TIM3 en el linfocito T y, de esta manera, prevenir negativamente la regulación de los linfocitos T mediante TIM3. Los ensayos de ejemplo, que incluyen ensayos de Th1, ensayos de TIL y de reacción mixta de linfocitos (MLR) se proporcionan en los Ejemplos;

(2) ensayos que miden la estimulación de macrófagos, por ejemplo, macrófagos M1 o M2; y

(3) ensayos que miden la secreción de citocinas asociadas a mieloide, por ejemplo, TNFα, IL-1β, GM-CSF, IL-6, IL-2, IL-10, CCL2, CCL3, CCL4 o CCL5 de células mieloides que expresan TIM3. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 estimulan la secreción de TNFα, IL-1β, GM-CSF, IL-6 y IL-2 y/o inhiben la secreción de IL-10, CCL2, CCL3, CCL4 o CCL5 de células mieloides que expresan TIM3.

Generalmente, se puede usar cualquier método para evaluar la actividad biológica de un agente que inhibe respuestas inmunitarias, a fin de caracterizar la actividad

biológica de los anticuerpos anti-TIM3, por ejemplo, aquellos descritos en la literatura (incluidas las patentes y solicitudes de patentes) con respecto a TIM3.

XIII. Inmunoconjugados, derivados del anticuerpo y diagnósticos

Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden usar con fines de diagnóstico, lo que incluye la evaluación de muestras y el diagnóstico de imágenes *in vivo*, y para este propósito, el anticuerpo (o el fragmento de unión del mismo) se puede conjugar con un agente detectable adecuado para formar un inmunoconjugado. Con fines de diagnóstico, los agentes adecuados son etiquetas detectables que incluyen radioisótopos para el diagnóstico de imágenes de cuerpo entero y radioisótopos, enzimas, etiquetas fluorescentes y otras etiquetas de anticuerpo adecuadas para la evaluación de muestras.

Las etiquetas detectables que pueden estar unidas a cualquier anticuerpo contra TIM3 descrito en la presente pueden ser cualquiera de los diversos tipos usados actualmente en el campo de los diagnósticos *in vitro*, lo que incluye etiquetas particuladas, por ejemplo, soles metálicos, tales como oro coloidal, isótopos, tales como I125 o Tc99, presentados, por ejemplo, con un agente quelante peptídico de tipo N2S2, N3S o N4, cromóforos, que incluyen marcadores fluorescentes, marcadores luminiscentes, marcadores

fosforescentes y similares, así como etiquetas de enzimas que convierten un sustrato determinado en un marcador detectable, y etiquetas de polinucleótidos que son reveladas luego de la amplificación mediante, por ejemplo, reacción en cadena de polimerasa. Las etiquetas de enzimas adecuadas incluyen peroxidasa de rábano, fosfatasa alcalina y similares. Por ejemplo, la etiqueta puede ser la enzima fosfatasa alcalina, detectada mediante la medición de la presencia o la formación de quimioluminiscencia luego de la conversión de sustratos de 1,2 dioxetano, tales como adamantil metoxi fosforiloxi fenil dioxetano (AMPPD), 3-(4-(metoxispiro{1.2-dioxetan-3,2'-(5'-cloro)triciclo{3,3,1,1,3,7}decan}-4-il) fenilfosfato de disodio (CSPD), así como CDP y CDP-STAR® u otros sustratos luminiscentes conocidos por las personas de habilidad en la técnica, por ejemplo, los quelatos de lantánidos adecuados, tales como terbio(III) y europio(III). Los medios de detección se determinan mediante la etiqueta elegida. La aparición de la etiqueta o de sus productos de reacción se puede lograr a simple vista, cuando la etiqueta es particulada y se acumula en niveles adecuados, o se puede lograr usando instrumentos, tales como un espectrofotómetro, un luminómetro, un fluorímetro y similares, todos de conformidad con la práctica estándar.

En algunas modalidades, los métodos de conjugación dan como resultado enlaces que son sustancialmente (o casi)

no inmunógenos, por ejemplo, enlaces de péptido (es decir, amida), sulfuro, (impedido estéricamente), disulfuro, hidrazona y éter. Estos enlaces son casi no inmunógenos y muestran una estabilidad razonable en suero (véase, por ejemplo Senter, P. D., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 13 (2009) 235-244; WO 2009/059278; WO 95/17886).

En función de la natura bioquímica de la porción y el anticuerpo, se pueden usar diferentes estrategias de conjugación. En caso de que la porción sea natural o recombinante de 50 a 500 aminoácidos, existen procedimientos estándares en libros de texto que describen el procedimiento químico para la síntesis de conjugados de proteínas, que la persona de habilidad en la técnica puede seguir fácilmente (véase, por ejemplo, Hackenberger, C. P. R. y Schwarzer, D., *Angew. Chem. ed. int. Engl.* 47 (2008) 10030-10074). En una modalidad, se usa la reacción de una porción de maleinimido con un residuo de cisteína en el anticuerpo o la porción. Esta es una química de acoplamiento especialmente adecuada en caso de que se use, por ejemplo, un fragmento Fab o Fab' de un anticuerpo. De manera alternativa, en una modalidad, se realiza el acoplamiento al extremo C-terminal del anticuerpo o de la porción. La modificación C-terminal de una proteína, por ejemplo, de un fragmento Fab, se puede realizar como se describe en (Sunbul, M. y Yin, J., *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 3361-3371).

En general, la reacción específica de sitio y el acoplamiento covalente se basan en transformar un aminoácido natural en un aminoácido con una reactividad que es ortogonal a la reactividad de otros grupos funcionales presentes. Por ejemplo, una cisteína especifica en un contexto de secuencias raras se puede convertir de manera enzimática en un aldehído (véase Frese, M. A. y Dierks, T., ChemBioChem. 10 (2009) 425-427). Es posible también obtener una modificación de aminoácidos deseada mediante la utilización de la reactividad enzimática específica de determinadas enzimas con un aminoácido natural en un contexto de secuencias determinado (véanse, por ejemplo, Taki, M. *et al.*, *Prot. Eng. Des. Sel.* 17 (2004) 119-126; Gautier, A. *et al. Chem. Biol.* 15 (2008) 128-136; y la formación catalizada con proteasa de enlaces C--N se usa en Bordusa, F., *Highlights in Bioorganic Chemistry* (2004) 389-403. La reacción específica de sitio y el acoplamiento covalente se pueden lograr también mediante la reacción selectiva de aminoácidos terminales con reactivos de modificación adecuados.

La reactividad de una cisteína del N-C-terminal benzonitrilos (véase Ren, H. *et al.*, *Angew. Chem. ed. int. Engl.* 48 (2009) 9658-9662) se puede usar para lograr un acoplamiento covalente específico de sitio.

La ligación química nativa también puede depender de los residuos de cisteína C-terminal (Taylor, E. Vogel;

Imperiali, B, *Nucleic Acids and Molecular Biology* (2009), 22 (Protein Engineering), 65-96).

US6437095 B1 describe un método de conjugación que se basa en una reacción más rápida de una cisteína dentro de una porción de aminoácidos con carga negativa que la de una cisteína ubicada en una porción de aminoácidos cargados positivamente.

La porción puede ser también un péptido de síntesis o un imitador de péptido. En caso de que un polipéptido se sintetice químicamente, los aminoácidos con reactividad química ortogonal se pueden incorporar durante la síntesis (véase, por ejemplo, de Graaf, A. J. *et al.*, *Bioconjug. Chem.* 20 (2009) 1281-1295). Dado que una gran variedad de grupos funcionales ortogonales están en juego y se pueden introducir en un péptido de síntesis, la conjugación de tal péptido a un ligador es química estándar.

A fin de obtener un polipéptido monoetiquetado, el conjugado con estequiometría 1:1 se puede separar mediante cromatografía de otros productos derivados de conjugación. Este procedimiento se puede facilitar usando un miembro del par de unión etiquetado con tintura y un ligador cargado. Mediante el uso de este tipo de miembro del par de unión etiquetado y cargado muy negativamente, los polipéptidos monoconjugados se separan con facilidad de los polipéptidos no etiquetados y de los polipéptidos que tienen más de un

ligador, dado que la diferencia en carga y peso molecular se puede usar para la separación. La tintura fluorescente puede ser útil para purificar el complejo de componentes no unidos, tal como un aglutinante monovalente etiquetado.

En una modalidad, la porción unida a un anticuerpo anti-TIM3 se selecciona del grupo que consiste en una porción de unión, una porción de etiquetado y una porción biológicamente activa.

Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden conjugar con un agente terapéutico para formar un inmunoconjugado, tal como un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC). Los agentes terapéuticos adecuados incluyen antimetabolitos, agentes alquilantes, aglutinantes de surco menor de ADN, intercalantes de ADN, reticuladores de ADN, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de la exportación nuclear, inhibidores del proteasoma, inhibidores de topoisomerasa I o II, inhibidores de la proteína de choque térmico, inhibidores de tirosina quinasa, antibióticos y agentes antimitóticos. En el ADC, el anticuerpo y el agente terapéutico se conjugan preferentemente mediante un ligador escindible, tal como un ligador de peptidilo, disulfuro o hidrazona. En otras modalidades, el ligador es un ligador de peptidilo, tal como Val-Cit, Ala-Val, Val-Ala-Val, Lys-Lys, Pro-Val-Gly-Val-Val (SEQ ID NO: 300), Ala-Asn-Val, Val-Leu-Lys, Ala-Ala-Asn, Cit-Cit, Val-Lys, Lys, Cit, Ser o Glu. Los

ADC se pueden preparar como se describe en las patentes estadounidenses Nos. 7,087,600; 6,989,452; y 7,129,261; las publicaciones PCT WO 02/096910; WO 07/038658; WO 07/051081; WO 07/059404; WO 08/083312; y WO 08/103693; las publicaciones de patente estadounidense 20060024317; 20060004081; y 20060247295.

Los anticuerpos anti-TIM3, por ejemplo, aquellos descritos en la presente, también se pueden usar para detectar TIM3, tal como TIM3 humana, por ejemplo, TIM3 humana en tejidos o muestras de tejidos. Los anticuerpos se pueden usar, por ejemplo, en un ensayo ELISA o en citometría de flujo. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se pone en contacto con células, por ejemplo, células en un tejido, durante un tiempo adecuado para que ocurra la unión específica, y luego se agrega un reactivo, por ejemplo, un anticuerpo que detecta el anticuerpo anti-TIM3. Los ensayos de ejemplo se proporcionan en los Ejemplos. El anticuerpo anti-TIM3 puede ser un anticuerpo completamente humano o puede ser un anticuerpo quimérico, tal como un anticuerpo que tiene regiones variables humanas y regiones constantes murinas, o una porción de estas. Los métodos de ejemplo para detectar TIM3, por ejemplo, TIM3 humana, en una muestra (muestra de células o de tejidos) comprenden (i) poner en contacto una muestra con un anticuerpo anti-TIM3, durante un tiempo suficiente para permitir la unión específica del

anticuerpo anti-TIM3 a TIM3 en la muestra, y (2) poner en contacto la muestra con un reactivo de detección, por ejemplo, un anticuerpo, que se une específicamente al anticuerpo anti-TIM3, tal como a la región Fc del anticuerpo anti-TIM3, para así detectar TIM3 unida por el anticuerpo anti-TIM3. Las etapas de lavado se pueden incluir después de la incubación con el anticuerpo y/o el reactivo de detección. Los anticuerpos anti-TIM3 para usar en estos métodos no tienen que estar unidos a una etiqueta o agentes de detección, ya que puede usarse un agente de detección diferente.

Otros usos para anticuerpos anti-TIM3, por ejemplo, como monoterapia o terapia de combinación, se proporcionan en otra parte de la presente, por ejemplo, en la sección que pertenece a los tratamientos de combinación.

XIV. Moléculas biespecíficas

Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden usar para formar moléculas biespecíficas. Un anticuerpo anti-TIM3, o las porciones de unión al antígeno del mismo, se pueden derivatizar o ligar a otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína (por ejemplo, otro anticuerpo o ligando para un receptor), a fin de generar una molécula biespecífica que se una, al menos, a dos sitios de unión o moléculas objetivo diferentes. Por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3 puede estar unido a un anticuerpo o scFv

que se une específicamente a cualquier proteína que se puede usar como posible objetivo para terapias de combinación, tal como las proteínas descritas en la presente (por ejemplo, los anticuerpos contra PD-1, PD-L1, GITR o LAG-3). De hecho, el anticuerpo descrito en la presente se puede derivatizar o ligar a más de una molécula funcional para generar moléculas multiespecíficas que se unen a más de dos sitios de unión diferentes y/o moléculas objetivo; como se usa en la presente, la expresión "molécula biespecífica" también pretende abarcar tales moléculas biespecíficas. Para crear una molécula biespecífica descrita en la presente, un anticuerpo descrito en el presente se puede ligar funcionalmente un anticuerpo de la invención (por ejemplo, por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a una o más moléculas de unión, tales como otro anticuerpo, fragmento de anticuerpo, péptido o mimético de unión, a fin de obtener una molécula biespecífica.

En consecuencia, en la presente se proporcionan moléculas biespecíficas que comprenden al menos una primera especificidad de unión para TIM3 y una segunda especificidad de unión para un segundo epítopo objetivo. En una modalidad descrita en la presente, en donde la molécula biespecífica es multiespecífica, la molécula puede también incluir una tercera especificidad de unión.

En una modalidad, las moléculas biespecíficas descritas en la presente comprenden, como una especificidad de unión, al menos un anticuerpo, o un fragmento de anticuerpo del mismo, que incluye, por ejemplo, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv o Fv de una sola cadena (scFv). El anticuerpo también puede ser un dímero de la cadena ligera o la cadena pesada, o cualquier fragmento mínimo del mismo, tal como Fv o un constructo de una sola cadena como se describe en Ladner *et al*. patente estadounidense No. 4,946,778.

Si bien se prefieren los anticuerpos monoclonales humanos, otros anticuerpos que se pueden usar en las moléculas biespecíficas descritas en la presente son anticuerpos monoclonales humanizados, quiméricos y murinos.

Las moléculas biespecíficas descritas en la presente se pueden preparar conjugando las especificidades de unión constitutivas usando métodos conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, cada especificidad de unión de la molécula biespecífica se puede generar por separado y luego conjugarse una con otra. Cuando las especificidades de unión son proteínas o péptidos, se pueden usar varios agentes de acoplamiento o reticulación para la conjugación covalente. Los ejemplos de agentes de reticulación incluyen proteína A, carbodiimida, N-succinimidil-S-acetil-tioacetato (SATA), 5,5'-ditio-bis(ácido 2-nitrobenzoico) (DTNB), o-fenilendimaleimida (oPDM), N-succinimidil-3-(2-

piridilditio)propionato (SPDP) y 4-(N-maleimidometil) ciclohexan-1-carboxilato de sulfosuccinimidilo (sulfo-SMCC) (véase, por ejemplo, Karpovsky *et al.* (1984) *J. Exp. Med.* 160: 1686; Liu, MA *et al.* (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:8648). Otros métodos incluyen los que se describen en Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132; Brennan *et al.* (1985) *Science* 229:81-83) y Glennie *et al.* (1987) *J. Immunol.* 139: 2367-2375). Algunos agentes de conjugación preferidos son SATA y sulfo-SMCC, ambos disponibles de Pierce Chemical Co. (Rockford, IL).

Cuando las especificidades de unión son anticuerpos, se pueden conjugar a través de un enlace de sulfhidrilo de las regiones bisagra C-terminal de las dos cadenas pesadas. En una modalidad particular, la región bisagra se modifica para contener un número impar de residuos de sulfhidrilo, preferentemente, uno, antes de la conjugación.

De manera alternativa, ambas especificidades de unión pueden codificarse en el mismo vector y expresarse y ensamblarse en la misma célula hospedera. Este método es particularmente útil cuando la molécula biespecífica es una proteína de fusión mAb x mAb, mAb x Fab, mAb x $(scFv)_2$, Fab x $F(ab')_2$ o ligando x Fab. Un anticuerpo biespecífico puede comprender un anticuerpo que comprende una scFv en el C-terminal de cada cadena

pesada. Una molécula biespecífica descrita en la presente puede ser una molécula de una sola cadena que comprende un anticuerpo de una sola cadena y un determinante de unión, o una molécula biespecífica de una sola cadena que comprende dos determinantes de unión. Las moléculas biespecíficas pueden comprender al menos dos moléculas de una sola cadena. Los métodos para preparar moléculas biespecíficas se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5,260,203; patente estadounidense No. 5,455,030; patente estadounidense No. 4,881,175; patente estadounidense No. 5,132,405; patente estadounidense No. 5,091,513; patente estadounidense No. 5,476,786; patente estadounidense No. 5,013,653; patente estadounidense No. 5,258,498; y patente estadounidense No. 5,482,858.

La unión de las moléculas biespecíficas a sus objetivos específicos se puede confirmar usando métodos reconocidos en el estado de la técnica, tales como ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoensayo (RIA), análisis FACS, bioensayo (por ejemplo, inhibición del crecimiento) o ensayo de transferencia Western. En general, cada uno de estos ensayos detecta la presencia de complejos proteína-anticuerpo de particular interés al usar un reactivo etiquetado (por ejemplo, un anticuerpo) específico para el complejo de interés.

XV. Composiciones

Además, se proporcionan composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, que contienen un anticuerpo anti-TIM3 o una combinación de anticuerpos anti-TIM3 o una combinación con anticuerpos contra otros objetivos, o porciones de unión al antígeno de los mismos, descritas en la presente, formuladas junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden incluir un anticuerpo o una combinación de anticuerpos (por ejemplo, dos o más anticuerpos diferentes) o inmunoconjugados o moléculas biespecíficas descritos en la presente. Por ejemplo, una composición farmacéutica descrita en la presente puede comprender una combinación de anticuerpos (o inmunoconjugados o biespecíficos) que se unen a diferentes epítopos en el antígeno objetivo o que tienen actividades complementarias.

En algunas modalidades, una composición comprende un anticuerpo anti-TIM3 a una concentración de al menos 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 1-300 mg/ml o 100-300 mg/ml.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente también se pueden administrar en la terapia de combinación, es decir, combinadas con otros agentes. Por ejemplo, la terapia de combinación puede incluir un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente combinado con al menos un agente antineoplásico y/o inmunomodulador, por

ejemplo, un agente estimulador (por ejemplo, activador) de linfocitos T. Los ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden usar en la terapia de combinación se describen en mayor detalle más adelante en la sección sobre los usos de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente.

En algunas modalidades, las composiciones terapéuticas descritas en la presente pueden incluir otros compuestos, fármacos y/o agentes usados para el tratamiento contra el cáncer. Tales compuestos, fármacos y/o agentes pueden incluir, por ejemplo, fármacos de quimioterapia, fármacos de moléculas pequeñas o anticuerpos que estimulan la respuesta inmunitaria contra un tipo de cáncer determinado. En algunos casos, las composiciones terapéuticas pueden incluir, por ejemplo, uno o más de un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-OX40 (también conocido como CD134, TNFRSF4, ACT35 y/o TXGP1L), un anticuerpo anti-CD137, un anticuerpo anti-LAG-3, un anticuerpo anti-GITR o cualquier combinación de los mismos.

Como se usa en la presente, un “portador farmacéuticamente aceptable” incluye todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes demoradores de la absorción e isotónicos, y similares que son fisiológicamente compatibles. En algunas modalidades, el portador es adecuado para la

administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, espinal o epidérmica (por ejemplo, por inyección o infusión). Según la ruta de administración, el compuesto activo, es decir, el anticuerpo, el inmunoconjugado o la molécula biespecífica, se puede recubrir con un material para proteger el compuesto de la acción de ácidos y otras condiciones naturales que puedan inactivar el compuesto.

Los compuestos farmacéuticos descritos en la presente pueden incluir una o más sales farmacéuticamente aceptables. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que retiene la actividad biológica deseada del compuesto de origen y no produce ningún efecto toxicológico no deseado (véase, por ejemplo, Berge, S.M., *et al*. (1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19). Los ejemplos de estas sales incluyen sales de adición ácida y sales de adición básica. Las sales de adición ácida incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como ácido clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso y similares, y también de ácidos orgánicos no tóxicos, tales como ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos, y similares. Las sales de adición básica incluyen aquellas que derivan de metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio

y similares, así como de aminas orgánicas no tóxicas, tales como N,N'-dibenciletilendiamina, N-metilglucamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, procaína y similares.

Una composición farmacéutica descrita en la presente también puede incluir un antioxidante farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiamintetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La correcta fluidez se puede mantener, por ejemplo, usando

materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y usando tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservadors, agentes humectantes, agentes emulgentes y dispersantes. La prevención de la presencia de microorganismos se puede garantizar mediante procedimientos de esterilización, como se indicó anteriormente, y mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante la inclusión de agentes que demoran la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en el estado de la técnica. Excepto en el caso de que un medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Una composición

farmacéutica puede comprender un conservador o puede estar desprovista de un conservador. Se pueden incorporar compuestos activos complementarios en las composiciones.

Con frecuencia, las composiciones terapéuticas deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como solución, microemulsión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para obtener una concentración farmacológica alta. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos. La correcta fluidez se puede mantener, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y usando tensioactivos. En muchos casos, las composiciones pueden incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede obtener incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad necesaria en un solvente adecuado con uno de los

ingredientes mencionados anteriormente o una combinación de los mismos, según sea necesario, seguido de la microfiltración para su esterilización. Por lo general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los que se enumeran en la presente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, algunos métodos de preparación son secados al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada por filtración de aquel.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosis única variará según el sujeto que se trate y el modo de administración particular. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosis única será, generalmente, la cantidad de composición que produzca un efecto terapéutico. Por lo general, de un total de 100 %, esta cantidad varía de aproximadamente 0.01 % a aproximadamente 99 % de ingrediente activo, de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 70 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los regímenes de dosis se ajustan para brindar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, varias dosis divididas durante un período, o se puede reducir o aumentar la dosis de manera proporcional, según lo requiera la situación terapéutica. En especial, resulta conveniente formular composiciones parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Como se usa en la presente, la forma de dosis unitaria se refiere a unidades físicamente diferenciadas útiles como dosis unitarias para los sujetos que se tratan; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el portador farmacéutico requerido. La especificación de las formas de dosis unitaria descritas en la presente se establece según y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se desea obtener, y (b) las limitaciones inherentes en el estado de la técnica de obtener tal compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en seres humanos.

Para la administración de un anticuerpo anti-TIM3, por ejemplo, descrito en la presente, las dosis varían de aproximadamente 0.0001 a 100 mg/kg y, con mayor frecuencia, de 0.01 a 5 o 10 mg/kg del peso corporal del hospedero. Por

ejemplo, las dosis pueden ser de 0.3 mg/kg de peso corporal, 1 mg/kg de peso corporal, 3 mg/kg de peso corporal, 5 mg/kg de peso corporal o 10 mg/kg de peso corporal o dentro del intervalo de 110 mg/kg. Un régimen de tratamiento de ejemplo implica la administración una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez por mes, una vez cada tres meses o una vez cada tres a seis meses. Los ejemplos de regímenes de dosificación para un anticuerpo anti-TIM3 descritos en la presente incluyen 1 mg/kg de peso corporal o 3 mg/kg de peso corporal por ruta intravenosa, en donde el anticuerpo se administra usando uno de los siguientes cronogramas de dosificación: (i) cada cuatro semanas para seis dosificaciones, luego cada tres meses; (ii) cada tres semanas; (iii) 3 mg/kg de peso corporal una vez y luego 1 mg/kg de peso corporal cada tres semanas.

Un anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar a una dosis fija (régimen de dosis fija). En otras modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar a una dosis fija con otro anticuerpo. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se administra a una dosis en función del peso corporal.

En algunos métodos, se administran de manera simultánea dos o más anticuerpos monoclonales con diferentes especificidades de unión, en cuyo caso la dosis de cada

anticuerpo administrado se encuentra dentro de los intervalos indicados. Por lo general, el anticuerpo se administra en numerosas ocasiones. Los intervalos entre dosis únicas pueden ser, por ejemplo, semanales, mensuales, trimestrales o anuales. Los intervalos también pueden ser irregulares según se indique al medir los niveles de anticuerpos en sangre para el antígeno objetivo en el paciente. En algunos métodos, la dosis se ajusta para alcanzar una concentración plasmática del anticuerpo de aproximadamente 1-1000 µg/ml y, en algunos métodos, aproximadamente 25-300 µg /ml.

Un anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar con otro anticuerpo en el régimen de dosificación del otro anticuerpo. Por ejemplo, el anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar con un anticuerpo anti-PD-1, tal como nivolumab (OPDIVO®), cada dos semanas como una infusión i.v. durante 60 minutos hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar con pembrolizumab (KEYTRUDA®) cada 3 semanas como una infusión i.v. durante 30 minutos hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar con atezolizumab (TECENTRIQTM) cada 3 semanas como una infusión i.v. durante 60 o 30 minutos hasta que se produzca la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Un anticuerpo se puede administrar como una

formulación de liberación sostenida, en cuyo caso se requiere una administración menos frecuente. La dosificación y la frecuencia varían en función de la semivida del anticuerpo en el paciente. En general, los anticuerpos humanos muestran la semivida más prolongada, seguidos por anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos y anticuerpos no humanos. La dosificación y la frecuencia de administración pueden variar en función de si el tratamiento es profiláctico o terapéutico. En el caso de aplicaciones profilácticas, se administra una dosis relativamente baja a intervalos relativamente poco frecuentes durante un período prolongado. Algunos pacientes reciben el tratamiento de por vida. En el caso de aplicaciones terapéuticas, en ocasiones, es necesaria una dosis relativamente alta a intervalos relativamente cortos hasta que se reduzca o se concluya la progresión de la enfermedad y hasta que el paciente muestre una mejora parcial o completa de los síntomas de la enfermedad. A partir de ahí, el paciente puede recibir un régimen profiláctico.

Los niveles de dosis reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden variar, a fin de obtener una cantidad de ingrediente activo que sea efectivo para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares sin que sea tóxico para el paciente. El nivel de dosis seleccionado dependerá de

varios factores farmacocinéticos que incluyen la actividad de las composiciones particulares descritas que se usan en la presente, o del éster, la sal o la amida de aquel, la ruta de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto particular que se use, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con las composiciones particulares que se usen, la edad, el sexo, el peso, la afección, la salud en general y los antecedentes médicos del paciente que está en tratamiento y factores similares conocidos en el campo de la medicina.

Una "dosis terapéuticamente efectiva" de un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente puede producir una disminución de la gravedad de los síntomas de la enfermedad, un aumento de la frecuencia y duración de los períodos asintomáticos de la enfermedad, o la prevención de disfunciones o incapacidades causadas por la enfermedad. En el contexto del cáncer, una dosis terapéuticamente efectiva puede producir una mayor supervivencia, por ejemplo, una supervivencia general y/o prevención de un mayor deterioro de síntomas físicos asociados al cáncer. Los síntomas del cáncer son conocidos en el estado de la técnica e incluyen, por ejemplo, características poco comunes en lunares, cambios en la apariencia de lunares, lo que incluye asimetría, borde, color y/o diámetro, áreas de la piel recientemente

pigmentadas, lunares anormales, áreas oscuras debajo de las uñas, bultos en las mamas, cambios en los pezones, quistes en las mamas, dolor de mamas, muerte, pérdida de peso, debilidad, fatiga excesiva, dificultad para comer, pérdida de apetito, tos crónica, empeoramiento de la disnea, tos con sangre, sangre en la orina, sangre en heces, náuseas, vómitos, metástasis hepática, metástasis pulmonar, metástasis ósea, plenitud abdominal, meteorismo, líquidos en la cavidad peritoneal, hemorragia vaginal, constipación, distensión abdominal, perforación de colon, peritonitis aguda (infección, fiebre, dolor), dolor, vómitos con sangre, transpiración excesiva, fiebre, hipertensión arterial, anemia, diarrea, ictericia, mareos, escalofríos, espasmos musculares, metástasis en el colon, metástasis pulmonar, metástasis en la vejiga, metástasis hepática, metástasis ósea, metástasis renal y metástasis pancreática, disfagia y similares.

Una dosis terapéuticamente efectiva puede prevenir o retrasar la aparición del cáncer, tal como puede ser deseable cuando aparecen los signos tempranos o preliminares de la enfermedad. Las pruebas de laboratorio usadas en el diagnóstico de cáncer incluyen procedimientos químicos (tales como la medición de niveles de TIM3), hematología, serología y radiología. En consecuencia, cualquier ensayo clínico o bioquímico que monitorea cualquiera de las anteriores se

puede usar para determinar si un tratamiento en particular es una dosis terapéuticamente efectiva para tratar el cáncer. Una persona de habilidad en la técnica podrá determinar tales cantidades en función de factores, tales como el tamaño del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto y la composición o ruta de administración particulares seleccionadas.

Una composición descrita en la presente se puede administrar a través de una o más rutas de administración usando uno o más métodos conocidos en el estado de la técnica. La persona de habilidad en la técnica considerará que la ruta de administración y/o el modo de administración variarán en función de los resultados deseados. Las rutas de administración para los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente pueden incluir las siguientes: intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, espinal u otras rutas de administración parenterales, tales como inyección o infusión. La expresión "administración parenteral", como se usa en la presente, significa modos de administración diferentes de la administración entérica y tópica, por lo general, mediante inyección, e incluye, entre otras, la infusión y la inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular,

subaracnoide, intraespinal, epidural e intraesternal.

De manera alternativa, un anticuerpo descrito en la presente se podría administrar a través de una ruta no parenteral, tal como la ruta de administración tópica, epidérmica o mucosa, por ejemplo, intranasal, oral, vaginal, rectal, sublingual o tópica.

Los compuestos activos se pueden preparar con portadores que protegerán el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulada. Se pueden usar polímeros biodegradables biocompatibles, tales como etileno vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos de los métodos para la preparación de tales formulaciones están patentados o, en general, son conocidos por las personas de habilidad en la técnica. Véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978.

Las composiciones terapéuticas se pueden administrar con dispositivos médicos conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, en una modalidad particular, una composición terapéutica descrita en la presente se puede administrar con un dispositivo de inyección hipodérmica sin aguja, tal como los dispositivos descritos en las patentes

estadounidenses Nos. 5,399,163, 5,383,851, 5,312,335, 5,064,413, 4,941,880, 4,790,824 o 4,596,556. Los ejemplos de implantes y módulos conocidos para usar con anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente incluyen: la patente estadounidense No. 4,487,603, que describe una bomba de microinfusión implantable para administrar medicamentos a una velocidad controlada; la patente estadounidense No. 4,486,194, que describe un dispositivo terapéutico para administrar medicamentos a través de la piel; la patente estadounidense No. 4,447,233, que describe una bomba de infusión de medicamentos para administrar medicamentos a una velocidad de infusión precisa; la patente estadounidense No. 4,447,224, que describe un aparato de infusión implantable de flujo variable para la administración continua de fármacos; la patente estadounidense No. 4,439,196, que describe un sistema de administración de fármacos osmótico, que tiene compartimientos multicámara; y la patente estadounidense No. 4,475,196, que describe un sistema de administración de fármacos osmótico. Estas patentes se incorporan en la presente por referencia. Existen numerosos implantes, sistemas de administración y módulos conocidos por las personas de habilidad en la técnica.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden formular a fin de garantizar la distribución adecuada *in vivo*. Por ejemplo, la

barrera hematoencefálica (BBB) excluye numerosos compuestos altamente hidrófilos. A fin de garantizar que los compuestos terapéuticos descritos en la presente atraviesen la BBB (si se desea, por ejemplo, para el cáncer de cerebro), se pueden formular, por ejemplo, en liposomas. Para obtener información sobre métodos de fabricación de liposomas, véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 4,522,811, 5,374,548 y 5,399,331. Los liposomas pueden comprender una o más porciones que se transportan selectivamente a células u órganos específicos, y por lo tanto, se mejora la administración dirigida del fármaco (véase, por ejemplo, V.V. Ranade (1989) *J. Clin. Pharmacol.* 29:685). Los ejemplos de porciones de direccionamiento incluyen folato o biotina (véase, por ejemplo, la patente estadounidense 5,416,016 otorgada a Low *et al.*); manósidos (Umezawa *et al.*, (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153: 1038); anticuerpos (P.G. Bloeman *et al.* (1995) FEBS Lett. 357: 140; M. Owais *et al.* (1995) *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 180); receptor de la proteína A del tensioactivo (Briscoe *et al.* (1995) *Am. J. Physiol.* 1233: 134); p 120 (Schreier *et al.* (1994) *J. Biol. Chem.* 269:9090); véanse también K. Keinanen; M.L. Laukkanen (1994) *FEBS Lett.* 346: 123; J.J. Killion; I.J. Fidler (1994) *Immunomethods* 4:273.

XVI. Usos y métodos

Los anticuerpos, las composiciones de anticuerpo y

los métodos descritos en la presente tienen varias utilidades *in vitro* e *in vivo* que incluyen, por ejemplo, mejorar la respuesta inmunitaria, por ejemplo, mediante la inhibición (o antagonización) de TIM3 (por ejemplo, señalización) o la detección de TIM3. En una modalidad, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente son anticuerpos humanos. Por ejemplo, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden administrar a células en cultivo, *in vitro* o ex vivo, o a sujetos humanos, por ejemplo, *in vivo*, para mejorar la inmunidad en varias enfermedades. En consecuencia, en la presente se proporcionan métodos para modificar una respuesta inmunitaria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, descrito en la presente, de modo que se modifique la respuesta inmunitaria en el sujeto. En algunas modalidades, la respuesta se mejora, se estimula o se regula en forma ascendente.

Los sujetos adecuados para los métodos presentes incluyen pacientes humanos en los cuales sería deseable la mejora de una respuesta inmunitaria. Los métodos son particularmente adecuados para tratar pacientes humanos que presentan un trastorno que se puede tratar aumentando la respuesta inmunitaria (por ejemplo, una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T, por ejemplo, una respuesta de linfocitos T específica contra el antígeno). En una modalidad

particular, los métodos son particularmente adecuados para el tratamiento del cáncer *in vivo*. Para lograr la mejora de la inmunidad específica contra el antígeno, se pueden administrar los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente junto con un antígeno de interés, o el antígeno ya puede estar presente en el sujeto que se trata (por ejemplo, un sujeto que tiene un tumor o un virus). Cuando los anticuerpos contra TIM3 se administran junto con otro agente, los dos se pueden administrar por separado o de manera simultánea.

También se abarcan métodos para detectar la presencia del antígeno TIM3 humana en una muestra o medir la cantidad de antígeno TIM3 humana; estos métodos comprenden poner en contacto la muestra y una muestra de control con un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humano o una porción de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente a TIM3 humana en condiciones que permiten la formación de un complejo entre el anticuerpo o una porción del mismo y TIM3 humana. Luego se detecta la formación de un complejo, en donde una diferencia en la formación de un complejo entre la muestra en comparación con la muestra de control indica la presencia del antígeno TIM3 humana en la muestra. Además, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden usar para purificar TIM3 humana mediante la purificación por inmunoafinidad.

Debido a la capacidad de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente de estimular o coestimular las respuestas de linfocitos T, por ejemplo, respuestas de linfocitos T específicas contra el antígeno, por ejemplo, inhibiendo los efectos negativos de TIM3, en la presente se proporcionan métodos *in vitro* e *in vivo* para usar los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente para estimular, mejorar o regular de manera ascendente las respuestas de linfocitos T específicas contra el antígeno, por ejemplo, respuestas de linfocitos T antitumorales. En algunas modalidades, también se proporciona la estimulación de CD3 (por ejemplo, mediante coincubación con una célula que expresa CD3 unida a la membrana), que se puede proporcionar antes, durante o después de la estimulación con un anticuerpo anti-TIM3. Por ejemplo, en la presente se proporcionan métodos para estimular una respuesta de linfocitos T específicos de antígeno que comprende poner en contacto el linfocito T con un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente, y opcionalmente con un anticuerpo anti-CD3, de manera que se estimule la respuesta de linfocitos T específicos de antígeno.

Se puede usar cualquier indicador adecuado de una respuesta de los linfocitos T específicos del antígeno para medir la respuesta de los linfocitos T específicos del antígeno. Los ejemplos no limitantes de estos indicadores

adecuados incluyen el aumento de la proliferación de linfocitos T en presencia del anticuerpo y/o el aumento de la producción de citocina en presencia del anticuerpo. En algunas modalidades, se estimula la producción de interleucina 2 y/o interferón-γ por parte del linfocito T específico contra el antígeno.

Los linfocitos T que se pueden mejorar o coestimular con los anticuerpos anti-TIM3 incluyen linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+. Los linfocitos T pueden ser linfocitos Teff, por ejemplo, linfocitos Teff CD4+, linfocitos Teff CD8+, linfocitos T colaboradores (Th) (por ejemplo, linfocitos Th1) o linfocitos T citotóxicos (Tc).

También se abarcan métodos para estimular una respuesta inmunitaria (por ejemplo, una respuesta de los linfocitos T específica contra el antígeno) en un sujeto, que comprenden administrar un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente al sujeto, de manera que se estimule una respuesta inmunitaria (por ejemplo, una respuesta de los linfocitos T específica contra el antígeno) en el sujeto. En algunas modalidades, el sujeto tiene un tumor, y se estimula una respuesta inmunitaria contra el tumor. Un tumor puede ser un tumor sólido o un tumor líquido, por ejemplo, una neoplasia hematológica. En algunas modalidades, un tumor es un tumor inmunógeno. En algunas modalidades, un tumor es no inmunógeno. En algunas modalidades, un tumor expresa PD-L1.

En algunas modalidades, un tumor no expresa PD-L1. Un sujeto también puede tener un virus, y se estimula una respuesta inmunitaria contra el virus.

También se proporcionan métodos para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente, de manera que se inhiba el crecimiento del tumor en el sujeto. También se proporcionan métodos para tratar una infección viral en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente, de manera que se trate la infección viral en el sujeto.

En algunas modalidades, se administra un anticuerpo anti-TIM3 a un sujeto como tratamiento complementario. Los tratamientos de los sujetos que tienen cáncer, con el anticuerpo anti-TIM3 pueden producir una mayor supervivencia, por ejemplo, una respuesta duradera a largo plazo en función del tratamiento de referencia actual; una supervivencia a largo plazo de al menos 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1, 2, 3, 4, 5, 10 o más años, o una supervivencia sin recidiva de al menos 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1, 2, 3, 4, 5, 10 o más años. En algunas modalidades, el tratamiento de un sujeto que tiene cáncer con un anticuerpo anti-TIM3 previene la recidiva del cáncer o retrasa la recidiva del cáncer, por ejemplo, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1, 2, 3, 4, 5, 10 o más años. El tratamiento con anticuerpo anti-TIM3 se puede usar como

tratamiento de primera, segunda o tercera línea.

El tratamiento de un sujeto que tiene cáncer con un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente, por ejemplo, TIM3.18.IgG1, puede resultar, por ejemplo, en una enfermedad estable, respuesta parcial, aumento de la supervivencia general, aumento de la supervivencia libre de la enfermedad, o aumento de la supervivencia libre de progresión.

En algunas modalidades preferidas, un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente no es significativamente tóxico. Por ejemplo, el anticuerpo contra TIM3 no es significativamente tóxico para un órgano de un ser humano, por ejemplo, uno o más de hígado, riñón, cerebro, pulmón y corazón, como se determina, por ejemplo, en ensayos clínicos. En algunas modalidades, el anticuerpo contra TIM3 no desencadena significativamente una respuesta inmunitaria no deseada, por ejemplo, autoinmunidad o inflamación.

En algunas modalidades, el tratamiento de un sujeto con un antagonista anti-TIM3 (por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente) no da como resultado la sobrestimulación del sistema inmunitario hasta el punto en que el sistema inmunitario del sujeto ataque luego al propio sujeto (por ejemplo, respuesta autoinmunitaria) o dé como resultado, por ejemplo, la anafilaxis. Por ende, en algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 no causan anafilaxis.

En algunas modalidades, el tratamiento de un sujeto

con un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo que comprende CDR o las regiones variables de 13A3 o una variantes de estas (por ejemplo, como se describe en la presente) u otros anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente, no causa reacciones inflamatorias significativas, por ejemplo, neumonitis inmunitaria, colitis inmunitaria, hepatitis inmunitaria, nefritis inmunitaria o disfunción renal, hipofisitis inmunitaria, hipotiroidismo e hipertiroidismo inmunitarios, u otras reacciones adversas inmunitarias. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 que comprende las CDR o las regiones variables de 13A3 o una variante de las mismas (por ejemplo, como se describe en la presente) causa menos reacciones inflamatorias, por ejemplo, neumonitis inmunitaria, colitis inmunitaria, hepatitis inmunitaria, nefritis inmunitaria o disfunción renal, hipofisitis inmunitaria, hipotiroidismo e hipertiroidismo inmunitarios, anafilaxis u otras reacciones adversas inmunitarias, que otros anticuerpos anti-TIM3. En algunas modalidades, el tratamiento de un sujeto con un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente, por ejemplo, un anticuerpo que comprende las CDR o regiones variables de 13A3 o una variable de estas (por ejemplo, como se describe en la presente) u otros anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente, no causa trastornos cardíacos significativos, por ejemplo, arritmia ventricular; trastornos oculares, por

ejemplo, iridociclitis; reacciones relacionadas con la infusión; aumento de amilasa, aumento de lipasa; trastornos del sistema nervioso, por ejemplo, mareos, neuropatía sensorial y periférica; trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos, por ejemplo, erupción, prurito, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, vitíligo o psoriasis; trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, por ejemplo, tos; fatiga; náuseas; disminución del apetito; constipación; artralgia; o diarrea.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 proporciona efectos antitumorales sinérgicos en combinación con otro tratamiento antineoplásico, tal como un compuesto que estimula el sistema inmunitario (por ejemplo, un agente inmunooncológico), por ejemplo, un compuesto descrito en la presente o un compuesto que modula un objetivo descrita en la presente.

El uso de anticuerpos humanos, en contraposición con anticuerpos quiméricos o humanizados, puede dar como resultado niveles más bajos de anticuerpos contra fármacos (ADA). En consecuencia, los anticuerpos anti-TIM3 humanos descritos en la presente, por ejemplo, TIM3.18.IgG1.3, pueden tener un nivel más bajo de ADA en comparación con los anticuerpos anti-TIM3 que no son anticuerpos humanos (por ejemplo, en comparación con anticuerpos anti-TIM3 humanizados o quiméricos).

Estos y otros métodos descritos en la presente se analizan a continuación en más detalle.

XVI.A. Cáncer

La inhibición de TIM3 mediante anticuerpos anti-TIM3 puede mejorar la respuesta inmunitaria contra células cancerosas en un paciente que tiene cáncer. En la presente, se proporcionan métodos para tratar a un sujeto que tiene cáncer, que comprenden administrar al sujeto un anticuerpo anti-TIM3 descritos en la presente, de modo que el sujeto reciba tratamiento, por ejemplo, a fin de que los tumores cancerosos se inhiban o se reduzcan y/o que experimenten una regresión y/o que se logre una mayor supervivencia. Se puede usar un anticuerpo anti-TIM3 solo para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. De manera alternativa, un anticuerpo anti-TIM3 se puede usar junto con otro agente, por ejemplo, otro agente inmunógeno, un tratamiento antineoplásico estándar u otro anticuerpo, como se describe más adelante.

Consecuentemente, se proporcionan métodos para tratar el cáncer, por ejemplo, inhibiendo el crecimiento de células tumorales, en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente, por ejemplo, TIM3.2, TIM3.4, TIM3.5, TIM3.6, 9F6, 8B9, TIM3.9, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18, TIM3.7 y TIM3.8, que tiene una región

constante de IgG de tipo silvestre o una región constante que tiene una función efectora reducida, por ejemplo, IgG1.1 o IgG1.3, o una porción de unión al antígeno de aquel. El anticuerpo puede ser un anticuerpo anti-TIM3 humana (tal como cualquiera de los anticuerpos humanos anti-TIM3 humana descritos en la presente). Los tipos de cáncer cuyo crecimiento se puede inhibir mediante el uso de anticuerpos de la descripción incluyen tipos de cáncer generalmente sensibles a la inmunoterapia y aquellos que no son generalmente sensibles a la inmunoterapia. Los tipos de cáncer que se pueden tratar también incluyen tipos de cáncer que expresan TIM3. Los tipos de cáncer pueden ser aquellos con tumores sólidos o neoplasias de la sangre (tumores líquidos). Los ejemplos no limitativos de tipos de cáncer para recibir tratamiento incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer pulmonar de células no pequeñas escamosas (NSCLC), NSCLC de células no escamosas, glioma, cáncer gastrointestinal, cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de ovarios, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales (RCC)), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata resistente al tratamiento hormonal), cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de páncreas, glioblastoma (glioblastoma

multiforme), cáncer de cuello uterino, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer (o carcinoma) de cabeza y cuello, cáncer gástrico, tumor de células germinales, sarcoma pediátrico, células asesinas naturales sinonasales, melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico, tal como melanoma maligno cutáneo o intraocular), cáncer óseo, cáncer de piel, cáncer de útero, cáncer de la región anal, cáncer testicular, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, tumores sólidos de la infancia, cáncer de uretra, carcinoma de pelvis renal, neoplasma del sistema nervioso central (SNC), linfoma del SNC primario, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, cáncer de cerebro, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de linfocitos T, tipos de cáncer provocados por el entorno, que incluyen los provocados por el amianto, tipos de cáncer relacionados con virus o tipos de cáncer de origen viral (por ejemplo, tumores relacionados con el virus del papiloma humano (HPV) o que se originan del mismo), y neoplasias hematológicas derivadas de

cualquiera de los dos linajes de glóbulos sanguíneos, es decir, la línea celular mieloide (que produce granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos y mastocitos) o la línea celular linfoide (que produce linfocitos B, linfocitos T, células NK y células plasmáticas), tales como todos los tipos de leucemias, linfomas y mielomas, por ejemplo, leucemia aguda, crónica, linfocítica y/o mielógena, tal como leucemia aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia mielógena crónica (CML), AML indiferenciada (MO), leucemia mieloblástica (MI), leucemia mieloblástica (M2; con maduración celular), leucemia promielocítica (M3 o variante de M3 [M3V]), leucemia mielomonocítica (M4 o variante de M4 con eosinofilia [M4E]), leucemia monocítica (M5), eritroleucemia (M6), leucemia megacarioblástica (M7), sarcoma granulocítico aislado y cloroma; linfomas, tales como linfoma de Hodgkin (HL), linfoma no Hodgkin (NHL), neoplasia hematológica de linfocitos B, por ejemplo, linfomas de linfocitos B, linfomas de linfocitos T, linfoma linfoplasmacitoide, linfoma de linfocitos B monocitoides, linfoma del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), linfoma anaplásico (por ejemplo, Ki 1+) de células grandes, linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto, linfoma de células del manto, linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma angiocéntrico, linfoma intestinal de linfocitos T, linfoma

primario mediastinal de linfocitos B, linfoma linfoblástico de precursores T, linfoblástico T; y linfoma/leucemia (T-Lbly/T-ALL), linfoma periférico de linfocitos T, linfoma linfoblástico, trastorno linfoproliferativo posterior al trasplante, linfoma histiocítico verdadero, linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma de efusión primaria, linfoma de linfocitos B, linfoma linfoblástico (LBL), tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, leucemia linfoblástica aguda, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico de precursores B, linfoma cutáneo de linfocitos T (CTLC) (también denominado micosis fungoide o síndrome de Sezary), y linfoma linfoplasmacitoide (LPL) con macroglobulinemia de Waldenstrom; mielomas, tales como mieloma de IgG, mieloma de cadena ligera, mieloma no secretor, mieloma quiescente (también denominado mieloma indolente), plasmocitoma solitario y mielomas múltiples, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma de células vellosas; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen fibrosarcoma y rabdomioscarcoma; seminoma, teratocarcinoma, tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, schwannoma; tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y osteosarcoma; y

otros tumores, que incluyen melanoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, seminoma, cáncer de tiroides folicular y teratocarcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, por ejemplo, tumores de linfocitos T y de linfocitos B, que incluyen, entre otros, trastornos de linfocitos T, tales como leucemia prolinfocítica T (T-PLL), que incluye los tipos de células pequeñas y células cerebriformes; leucemia linfocítica granular de células grandes (LGL) del tipo de linfocitos T; linfoma NHL hepatoesplénico de linfocitos T a/d [SIC] ; linfoma de linfocitos T periféricos/postímicos (subtipos pleomorfo e inmunoblástico); linfoma angiocéntrico (nasal) de linfocitos T; cáncer de cabeza o cuello, cáncer renal, cáncer rectal, cáncer de la glándula tiroides; linfoma mieloide agudo, y cualquier combinación de los mismos tipos de cáncer. Los métodos descritos en la presente también se pueden usar para el tratamiento de cáncer metastásico, cáncer no resecable recidivante (por ejemplo, cáncer resistente a inmunoterapia previa, por ejemplo, con un anticuerpo de bloqueo CTLA-4 o PD-1) y/o cáncer recurrente.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 se administra a pacientes que tienen un tipo de cáncer que mostró una respuesta inadecuada o progresión después de, un tratamiento previo, por ejemplo, un tratamiento previo con un fármaco inmunooncológico o inmunoterapéutico, o a pacientes que tienen un tipo de cáncer rebelde o resistente, ya sea

intrínsecamente rebelde o resistente (por ejemplo, rebelde a un antagonista de la trayectoria PD-1), o en donde la resistencia o el estado refractario se adquieren. Por ejemplo, los sujetos que no son sensibles o suficientemente sensibles a un primer tratamiento o que experimentan una progresión de la enfermedad después del tratamiento, por ejemplo, tratamiento con anti-PD-1, pueden ser tratados mediante la administración de un anticuerpo anti-TIM3 solo o en combinación con otro tratamiento (por ejemplo, con un tratamiento con anti-PD-1).

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se administra a pacientes que no recibieron previamente (es decir, que no fueron tratados con) un agente inmunooncológico, por ejemplo, un antagonista de la trayectoria PD-1.

En algunas modalidades, un método para tratar el cáncer en un sujeto comprende primero determinar si el sujeto expresa TIM3, por ejemplo, tiene células tumorales o TIL que expresan TIM3, y si el sujeto tiene células cancerosas o TIL que expresan TIM3, administrar al sujeto un anticuerpo anti-TIM3, por ejemplo, descrito en la presente. Un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer con un anticuerpo anti-TIM3 puede comprender administrar a un sujeto que tiene células cancerosas o células TIL que expresan TIM3, una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo TIM3.

También se proporcionan en la presente métodos para prever si un sujeto responderá al tratamiento con un anticuerpo anti-TIM3, en donde los métodos comprenden determinar el nivel de TIM3 en células cancerosas o TIL de un paciente, y si las células cancerosas o TIL del sujeto expresan TIM3, es probable que el sujeto responda a un tratamiento con TIM3.

En algunas modalidades, un método para tratar el cáncer en un sujeto comprende primero determinar si el sujeto expresa PD-L1 o PD-1, por ejemplo, tiene células tumorales o TIL que expresan PD-L1 o PD-1, y si el sujeto tiene células cancerosas o TIL que expresan PD-L1 o PD-1, administrar al sujeto un anticuerpo anti-TIM3 (y, opcionalmente, un antagonista de PD-1 o PD-L1), por ejemplo, aquel descrito en la presente. Un método para tratar a un sujeto que tiene cáncer con un anticuerpo anti-TIM3 (y, opcionalmente, un antagonista de PD-1 o PD-L1) puede comprender administrar a un sujeto que tiene células cancerosas o TIL que expresan PD-L1 o PD-1, una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo TIM3 (y, opcionalmente, un antagonista de PD-1 o PD-L1). También se proporcionan en la presente métodos para prever si un sujeto responderá al tratamiento con un anticuerpo anti-TIM3 (y, opcionalmente, un antagonista de PD-1 o PD-L1), en donde los métodos comprenden determinar el nivel de PD-L1 o PD-1 en células cancerosas o TIL del paciente, y si las células cancerosas o TIL del sujeto

expresan PD-L1 o PD-1, es probable que el sujeto responda al tratamiento con un anticuerpo contra TIM3 (y, opcionalmente, un antagonista de PD-1 o PD-L1).

Un anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar con un tratamiento de referencia. Un anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar como un tratamiento de mantenimiento, por ejemplo, un tratamiento que pretende prevenir la aparición o reaparición de tumores.

Un anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar con otro tratamiento, por ejemplo, radiación, cirugía o quimioterapia. Por ejemplo, el tratamiento complementario con anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar cuando existe el riego de que se produzcan micrometastasis y/o a fin de reducir el riesgo de recaída.

Un anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar como monoterapia, o como la única terapia inmunoestimuladora. Los anticuerpos contra TIM3, por ejemplo, los anticuerpos anti-TIM3, también se pueden combinar con un agente inmunógeno, tal como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (que incluyen proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de hidratos de carbono), células, y células transfectadas con genes que codifican citocinas inmunoestimuladoras (He *et al* (2004) *J. Immunol.* 173:4919-28). Los ejemplos de vacunas antitumorales que se pueden usar incluyen péptidos de antígenos de melanoma, tales como péptidos de gp100,

antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citocina GM-CSF (analizada más adelante).

En los seres humanos, algunos tumores demostraron ser inmunógenos, tales como los melanomas. Disminuyendo el umbral de la activación de linfocitos T mediante la inhibición de TIM3, se pueden activar las respuestas tumorales en el hospedero, lo que permite el tratamiento de tumores no inmunógenos o de aquellos que tienen inmunogenicidad limitada.

Un anticuerpo anti-TIM3, por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3 descrito en la presente, se puede combinar con un protocolo de vacunación. Se trazaron diversas estrategias experimentales para la vacunación contra los tumores (véanse Rosenberg, S., 2000, *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738; véase también Restifo, N. y Sznol, M., Cancer Vaccines, cap. 61, páginas 3023-3043 en DeVita *et al*. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, quinta edición). En una de estas estrategias, se prepara una vacuna en la cual se usan células tumorales autólogas o alogénicas. Estas vacunas celulares demostraron ser más eficaces cuando las células tumorales se transducen

para expresar GM-CSF. GM-CSF demostró ser un activador potente de la presentación de antígenos para la vacunación contra los tumores (Dranoff *et al*. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 90: 3539-43).

El estudio de los patrones de expresión génica y de expresión génica a gran escala en diversos tumores produjo la definición de los denominados antígenos específicos de tumores (Rosenberg, S A (1999) *Immunity* 10: 281-7). En varios casos, estos antígenos específicos de tumores son antígenos de diferenciación que se expresan en los tumores y en la célula donde se produjo el tumor, por ejemplo, antígenos melanocitos gp100, antígenos MAGE y Trp-2. Lo que es más importante, se puede demostrar que muchos de estos antígenos son los objetivos de linfocitos T específicos del tumor en el hospedero. La inhibición de TIM3 se pueden usar en combinación con un conjunto de proteínas recombinantes y/o péptidos expresados en un tumor, a fin de generar una respuesta inmunitaria contra estas proteínas. En general, el sistema inmunitario considera estas proteínas como autoantígenos y, por lo tanto, son tolerantes a ellos. El antígeno tumoral puede incluir la proteína telomerasa, que es necesaria para la síntesis de telómeros de cromosomas y que se expresa en más del 85 % de los tipos de cáncer en seres humanos y solo en una cantidad limitada de tejidos somáticos (Kim *et al*. (1994) Science 266: 2011-2013). El antígeno

tumoral también puede ser un "neoantígeno" expresado en células cancerosas debido a las mutaciones somáticas que alteran la secuencia proteica o crean proteínas de fusión entre dos secuencias no relacionadas (es decir, bcr-abl en el cromosoma Philadelphia), o idiotipo de tumores de linfocitos B.

Otras vacunas antitumorales pueden incluir las proteínas de virus implicados en ciertos tipos de cáncer humano, tales como el virus del papiloma humano (HPV), el virus de la hepatitis (HBV y HCV) y el virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KHSV). Otra forma de antígeno específico contra tumores que se puede usar junto con la inhibición de TIM3 son las proteínas de choque térmico (HSP) purificadas aisladas del tejido tumoral en sí mismo. Estas proteínas de choque térmico contienen fragmentos de proteínas de las células tumorales, y estas HSP son altamente eficaces para el suministro a las células que presentan antígenos, a fin de provocar inmunidad tumoral (Suot & Srivastava (1995) *Science* 269: 1585-1588; Tamura *et al*. (1997) *Science* 278: 117-120).

Las células dendríticas (DC) son células que presentan antígenos potentes que se pueden usar para cebar respuestas específicas del antígeno. Las DC se pueden producir ex vivo y cargar con varios antígenos de proteínas y péptidos, así como extractos de células tumorales (Nestle *et*

al. (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332). Asimismo, las DC también se pueden transducir por medios genéticos para que también expresen estos antígenos tumorales. Las DC también se fusionaron directamente a las células tumorales, a fin de lograr la inmunización (Kugler *et al*. (2000) *Nature Medicine* 6:332-336). Como método de vacunación, la inmunización de DC se puede combinar de manera efectiva con la inhibición de TIM3 para activar respuestas antitumorales más potentes.

La inhibición de TIM3 también se puede combinar con tratamientos estándares contra el cáncer (por ejemplo, cirugía, radiación y quimioterapia). La inhibición de TIM3 se puede combinar efectivamente con regímenes quimioterapéuticos. En estos casos, es posible reducir la dosis de reactivos quimioterapéuticos administrados (Mokyr *et al*. (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304). Un ejemplo de tal combinación es un anticuerpo anti-TIM3 en combinación con decarbazina para el tratamiento del melanoma. Otro ejemplo de tal combinación es un anticuerpo anti-TIM3 en combinación con interleucina-2 (IL-2) para el tratamiento del melanoma. La razón científica del uso combinado de la inhibición de TIM3 y la quimioterapia es que la muerte celular, que es una consecuencia de la acción citotóxica de la mayoría de los compuestos quimioterapéuticos, debería provocar el aumento de los niveles de antígenos tumorales en la trayectoria de presentación de antígenos. Otras terapias de combinación que

pueden dar como resultado la sinergia con la inhibición de TIM3 mediante la muerte celular son la radiación, la cirugía y la privación hormonal. Cada uno de estos protocolos crea una fuente de antígeno tumoral en el hospedero. Los inhibidores de la angiogénesis también se pueden combinar con la inhibición de TIM3. La inhibición de la angiogénesis produce la muerte de células tumorales que podrían alimentar el antígeno tumoral en las trayectorias de presentación del antígeno del hospedero.

Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente también se pueden usar en combinación con anticuerpos biespecíficos que dirigen las células efectoras que expresan el receptor Fcα o FcY a las células tumorales (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 5,922,845 y 5,837,243). Los anticuerpos biespecíficos se pueden usar para dirigirse a dos antígenos separados. Por ejemplo, se usaron anticuerpos biespecíficos del receptor anti-Fc/antígeno antitumoral (por ejemplo, Her-2/neu) para dirigir macrófagos hacia los sitios tumorales. Este direccionamiento puede activar de manera más efectiva respuestas específicas tumorales. El brazo de los linfocitos T de estas respuestas se podría aumentar mediante la inhibición de TIM3. De manera alternativa, el antígeno se puede administrar directamente a las DC usando anticuerpos biespecíficos que se unen al antígeno tumoral y un marcador de superficie celular

específico de célula dendrítica.

Los tumores evaden la vigilancia inmunitaria del hospedero mediante una gran variedad de mecanismos. Varios de estos mecanismos pueden lograrse mediante la inactivación de las proteínas, que son expresadas por los tumores y que son inmunodepresoras. Estos incluyen, entre otros, TGF-β (Kehrl *et al*. (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050), IL-10 (Howard & O'Garra (1992) *Immunology Today* 13: 198-200) y ligando Fas (Hahne *et al*. (1996) *Science* 274: 1363-1365). Los anticuerpos de cada una de estas entidades se pueden usar en combinación con anticuerpos anti-TIM3 para contrarrestar los efectos del agente inmunodepresor y favorecer las respuestas inmunitarias tumorales por parte del hospedero.

Se pueden usar otros anticuerpos que activan la respuesta inmunitaria del hospedero en combinación con anticuerpos anti-TIM3. Estos incluyen moléculas en la superficie de células dendríticas, que activan la función de DC y la presentación de antígenos. Los anticuerpos anti-CD40 pueden sustituir efectivamente la actividad de los linfocitos T colaboradores (Ridge *et al*. (1998) *Nature* 393: 474-478) y se pueden usar junto con los anticuerpos anti-TIM3. Los anticuerpos de activación hacia las moléculas coestimulantes de linfocitos T, tales como CTLA-4 (por ejemplo, patente estadounidense No. 5,811,097), OX-40 (Weinberg *et al*. (2000) *Immunol* 164: 2160-2169), 4-lBB (Melero *et al*. (1997) *Nature*

Medicine 3: 682-685 (1997) y ICOS (Hutloff *et al.* (1999) *Nature* 397: 262-266) también puede proporcionar mayores niveles de activación de linfocitos T. Los inhibidores de PD1 o PD-L1 también se pueden utilizar en combinación con un anticuerpo anti-TIM3. En la presente, también se proporciona otra combinación.

El trasplante de médula ósea se usa actualmente para tratar varios tumores de origen hematopoyético. Si bien la enfermedad del injerto contra el hospedero es una consecuencia de este tratamiento, se puede obtener un beneficio terapéutico de las respuestas del injerto contra el tumor. La inhibición de TIM3 se puede usar para aumentar la eficacia de los linfocitos T específicos de tumor injertados en el donante.

También hay varios protocolos de tratamiento experimental que incluyen la activación y expansión ex vivo de linfocitos T específicos del antígeno y la transferencia adoptiva de estas células a receptores, a fin de estimular los linfocitos T específicos del antígeno contra los tumores (Greenberg & Riddell (1999) *Science* 285: 546-51). Estos métodos también se pueden usar para activar las respuestas de los linfocitos T a los agentes infecciosos, tales como CMV. La activación ex vivo en presencia de anticuerpos anti-TIM3 puede aumentar la frecuencia y la actividad de los linfocitos T transferidos de manera adoptiva.

XVI.B. Enfermedades infecciosas

Los métodos descritos en la presente también se pueden utilizar para tratar pacientes que estuvieron expuestos a toxinas o patógenos particulares. En consecuencia, otro aspecto descrito en la presente proporciona un método para tratar una enfermedad infecciosa en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un anticuerpo anti-TIM3, o una porción del mismo de unión al antígeno, de modo que el sujeto reciba tratamiento para la enfermedad infecciosa. De manera adicional o alternativa, el anticuerpo puede ser un anticuerpo quimérico o humanizado.

De manera similar a su aplicación a tumores como se analizó anteriormente, la inhibición de TIM3 mediada por anticuerpos se puede usar solo, o como adyuvante, en combinación con vacunas para estimular la respuesta inmunitaria a patógenos, toxinas y autoantígenos. Los ejemplos de patógenos para los que este procedimiento terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los que no hay en la actualidad una vacuna efectiva o patógenos para los cuales las vacunas convencionales no son totalmente eficaces. Estos incluyen, entre otros, VIH, hepatitis (A, B y C), influenza, herpes, giardia, malaria, leishmaniosis, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. La inhibición de TIM3 puede ser útil contra infecciones establecidas por agentes, tales como el VIH, que

presentan antígenos alterados durante el curso de las infecciones. Estos nuevos epítopos se reconocen como extraños al momento de la administración de anticuerpo anti-TIM3 humana y, por lo tanto, provocan una fuerte respuesta de los linfocitos T.

Algunos ejemplos de virus patógenos que causan infecciones que se pueden tratar mediante métodos descritos en la presente incluyen VIH, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la influenza, flavivirus, virus ECHO, rinovirus, virus de Coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sinsicial, virus de la parotiditis, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubeola, parvovirus, viruela vacunoide, virus de HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco contagioso, poliovirus, virus de la rabia, virus de John Cunningham y encefalitis causada por arbovirus.

Algunos ejemplos de bacterias patógenas que causan infecciones que se pueden tratar mediante métodos descritos en la presente incluyen clamidia, bacterias rickettsias, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumonococos, meningococos y gonococos, Klebsiella, próteo, Serratia, seudomonas, legionela, difteria, salmonela, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, antrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

Algunos ejemplos de hongos patógenos que causan infecciones que se pueden tratar mediante métodos descritos en la presente incluyen *Candida* (*albicans, krusei, glabrata, tropicalis*, etc.), *Cryptococcus neoformans, Aspergillus* (*fumigatus, niger*, etc.), género *Mucorales* (*Mucor, Absidia, Rhizopus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*.

Algunos ejemplos de parásitos patógenos que causen infecciones que se pueden tratar mediante métodos descritos en la presente incluyen *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleriafowleri*, *Acanthamoeba sp.*, *Giardia lambia*, *Cryptosporidium sp.*, *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* y *Nippostrongylus brasiliensis*.

En todos los métodos anteriores, la inhibición de TIM3 se puede combinar con otras formas de inmunoterapia, por ejemplos, las descritas en la presente, tales como el tratamiento de citocinas (por ejemplo, interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2) o el tratamiento con anticuerpos biespecíficos, que proporciona una presentación mejorada de antígenos tumorales (véase, por ejemplo, Holliger (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Poljak (1994) *Structure* 2: 1121-1123).

XVI.C. Reacciones autoinmunitarias

Los anticuerpos anti-TIM3 podrían provocar y ampliar las respuestas autoinmunitarias. De hecho, la inducción de respuestas antitumorales mediante el uso de vacunas de péptidos y células tumorales revela que muchas respuestas antitumorales implican reactividad autoinmunitaria (van Elsas *et al*. (2001) *J. Exp. Med.* 194:481-489; Overwijk, *et al*. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96: 2982-2987; Hurwitz, (2000) supra; Rosenberg & White (1996) *J. Immunother Emphasis Tumor Immunol* 19 (1): 81-4). Por lo tanto, es posible considerar el uso de anticuerpos anti-TIM3 junto con varias autoproteínas, a fin de elaborar protocolos de vacunación para generar efectivamente respuestas inmunitarias contra estas autoproteínas para el tratamiento de enfermedades. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer abarca la acumulación inadecuada de péptido Aβ en depósitos de amiloide en el cerebro; las respuestas de los anticuerpos contra el amiloide pueden limpiar estos depósitos de amiloide (Schenk *et al*., (1999) *Nature* 400: 173-177).

También se pueden usar como objetivo otras autoproteínas, tales como IgE, para el tratamiento de la alergia y el asma, y TNF-α para la artritis reumatoide. Finalmente, las respuestas del anticuerpo a distintas hormonas se pueden inducir mediante el uso de anticuerpos anti-TIM3. Las respuestas de los anticuerpos neutralizantes a

las hormonas reproductoras se pueden usar para la anticoncepción. Las respuestas de los anticuerpos neutralizantes a las hormonas y otros factores solubles necesarios para el crecimiento de tumores particulares también se pueden considerar como posibles objetivos de vacunación.

Los métodos análogos a los descritos anteriormente para el uso de anticuerpos anti-TIM3 se pueden usar para la inducción de respuestas autoinmunitarias terapéuticas en el tratamiento de pacientes que tienen una acumulación inadecuada de otros autoantígenos, tales como depósitos de amiloide, lo que incluye Aβ en la enfermedad de Alzheimer, citocinas, tales como TNFα, e IgE.

XVI.D. Vacunas

Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden usar para estimular respuestas inmunitarias específicas contra el antígeno mediante la coadministración de un anticuerpo anti-TIM3 con un antígeno de interés (por ejemplo, una vacuna). En consecuencia, en la presente se proporcionan métodos para mejorar una respuesta inmunitaria contra un antígeno en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto: (i) el antígeno; y (ii) un anticuerpo anti-TIM3, o una porción de unión al antígeno del mismo, de modo que se mejora la respuesta inmunitaria al antígeno en el sujeto. El anticuerpo puede ser un anticuerpo anti-TIM3 humana (tal como

cualquiera de los anticuerpos anti-TIM3 humana descritos en la presente). De manera adicional o alternativa, el anticuerpo puede ser un anticuerpo quimérico o humanizado. El antígeno puede ser, por ejemplo, un antígeno tumoral, un antígeno viral, un antígeno bacteriano o un antígeno de un patógeno. Los ejemplos no limitantes de esos antígenos incluyen los que se analizan en las secciones anteriores, tales como los antígenos tumorales (o vacunas contra tumores) analizados anteriormente, o los antígenos de virus, bacterias u otros patógenos descritos anteriormente.

En algunas modalidades, un péptido o una proteína de fusión que comprende el epítopo al que se une un anticuerpo anti-TIM3 se usa como vacuna en lugar de, o además de, un anticuerpo anti-TIM3.

Las rutas adecuadas para administrar las composiciones de anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales humanos, moléculas multiespecíficas y biespecíficas e inmunoconjugados) descritas en la presente *in vivo* e *in vitro* son conocidas en el estado de la técnica y las pueden seleccionar las personas de habilidad en la técnica. Por ejemplo, las composiciones de anticuerpos pueden administrarse mediante inyección (por ejemplo, intravenosa o subcutánea). Las dosis adecuadas de las moléculas usadas dependerán de la edad y el peso del sujeto y de la concentración y/o la formulación de la composición de

anticuerpos.

Como se describió anteriormente, los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden coadministrar con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente citotóxico, un agente radiotóxico o un agente inmunodepresor. El anticuerpo se puede unir al agente (como un inmunocomplejo) o se puede administrar de manera separada del agente. En el último caso (administración por separado), el anticuerpo se puede administrar antes o después del agente, o de manera simultánea con este, o se puede coadministrar con otros tratamientos conocidos, por ejemplo, un tratamiento contra el cáncer, por ejemplo, radiación. Los agentes terapéuticos incluyen, entre otros, agentes antineoplásicos, como doxorrubicina (adriamicina), cisplatino, sulfato de bleomicina, carmustina, clorambucil, dacarbazina y ciclofosfamida hidroxiurea que, por sí solos, son eficaces únicamente a niveles que son tóxicos o subtóxicos para un paciente. El cisplatino se administra de manera intravenosa en dosis de 100 mg/ml una vez cada cuatro semanas, y la adriamicina se administra de manera intravenosa en una dosis de 60-75 mg/ml una vez cada 21 días. La coadministración de los anticuerpos anti-TIM3, o los fragmentos de unión al antígeno de los mismos, descritos en la presente, con agentes quimioterapéuticos proporciona dos agentes contra el cáncer que funcionan mediante diferentes mecanismos que producen un

efecto citotóxico en las células tumorales humanas. La coadministración puede solucionar problemas debidos al desarrollo de resistencia a los fármacos o a un cambio en la antigenicidad de las células tumorales, lo cual las volvería no reactivas con el anticuerpo.

Dentro del alcance descrito en la presente se encuentran kits que comprenden las composiciones de anticuerpos descritas en la presente (por ejemplo, anticuerpos humanos, moléculas biespecíficas o multiespecíficas, o inmunoconjugados) e instrucciones de uso. El kit también puede contener al menos un reactivo adicional, o uno o más anticuerpos anti-TIM3 humanos adicionales descritos en la presente (por ejemplo, un anticuerpo humano con actividad complementaria que se une a un epítopo en un antígeno TIM3 distinto del primer anticuerpo humano). En general, los kits incluyen una etiqueta que indica el uso previsto del contenido del kit. El término "etiqueta" incluye cualquier leyenda o material grabado suministrado sobre el kit o junto con él, o que acompaña de otro modo al kit.

XVI.E. Terapias de Combinación

Además de las terapias de combinación proporcionadas anteriormente, los anticuerpos anti-TIM3, por ejemplo, aquellos descritos en la presente también se pueden usar en la terapia de combinación, por ejemplo, para tratar el cáncer, como se describe a continuación.

En la presente, se proporcionan métodos de terapia de combinación en donde un anticuerpo anti-TIM3 se coadministra con uno o más agentes adicionales, por ejemplo, fármacos de moléculas pequeñas, anticuerpos o porciones de unión al antígeno de los mismos, y que son eficaces para estimular las respuestas inmunitarias para así mejorar, estimular o regular de manera ascendente aún más las respuestas inmunitarias en un sujeto.

Generalmente, un anticuerpo anti-TIM3, por ejemplo, aquel descrito en la presente se puede combinar con (i) un agonista de una molécula estimuladora (por ejemplo, coestimuladora) (por ejemplo, receptor o ligando) y/o (ii) un antagonista de una señal o molécula inhibidoras (por ejemplo, receptor o ligando) en células inmunitarias, tales como linfocitos T, las cuales dan como resultado la ampliación de respuestas inmunitarias, tales como respuestas de linfocitos T específicas contra el antígeno. En algunos aspectos, un agente inmunooncológico es (i) un agonista de una molécula estimuladora (que incluye una molécula coestimuladora) (por ejemplo, receptor o ligando) o (ii) un antagonista de una molécula inhibidora (que incluye una molécula coinhibidora) (por ejemplo, receptor o ligando) en células, por ejemplo, aquellas que inhiben la activación de linfocitos T o aquellas involucradas en la inmunidad innata, por ejemplo, células NK, y en donde el agente inmunooncológico mejora la inmunidad

innata. Tales agentes inmunooncológicos suelen denominarse reguladores del punto de control del sistema inmunitario, por ejemplo, inhibidor del punto de control del sistema inmunitario o estimulador del punto de control del sistema inmunitario.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se administra con un agente que se dirige a una molécula estimuladora o inhibidora que es miembro de la superfamilia de la inmunoglobulina (IgSF). Por ejemplo, los anticuerpos anti-TIM3, por ejemplo, aquellos descritos en la presente, se pueden administrar a un sujeto con un agente que se dirige a un miembro de la familia IgSF para aumentar una respuesta inmunitaria. Por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar con un agente que se dirige (o se une específicamente) a un miembro de la familia B7 de los ligandos unidos a la membrana, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) y B7-H6, o un receptor o ligando coestimulador o coinhibidor que se une específicamente a un miembro de la familia B7.

Un anticuerpo anti-TIM3 también se puede administrar con un agente que se dirige a un miembro de la familia TNF y TNFR de moléculas (ligandos o receptores), tal como CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-lBBL, CD137, TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5,

TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn 14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTpR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDA1, EDA2, TNFR1, linfotoxina a/TNFp, TNFR2, TNFa, LTpR, Lymphotoxin a 1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, y NGFR (véase, por ejemplo, Tansey (2009) Drug Discovery Today 00: 1).

Las respuestas de linfocitos T se pueden estimular mediante una combinación de anticuerpos anti-TIM3 que tienen las regiones variables de, por ejemplo, TIM3.2, TIM3.4, TIM3.5, TIM3.6, 9F6, 8B9, TIM3.9, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17, TIM3.18, TIM3.7 y TIM3.8, y uno o más de los siguientes agentes:

(1) Un antagonista (inhibidor o agente de bloqueo) de una proteína que inhibe la activación de linfocitos T (por ejemplo, inhibidores del punto de control del sistema inmunitario), tales como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, GITR y LAG-3, galectina 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, galectina 1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 y TIM-4; y/o

(2) Un agonista de una proteína que estimula la activación de linfocitos T, tal como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, GITR, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

Los ejemplos de agentes que modulan una de las proteínas anteriores y que se pueden combinar con anticuerpos

anti-TIM3, por ejemplo, aquellos descritos en la presente, para tratar el cáncer, incluyen: Yervoy® (ipilimumab) o Tremelimumab (contra CTLA-4), galiximab (contra B7.1), BMS-936558 (contra PD-1), MK-3475 (contra PD-1), atezolizumab (TECENTRIQ®), AMP224 (contra B7DC), BMS-936559 (contra B7-H1), MPDL3280A (contra B7-H1), MEDI-570 (contra ICOS), AMG557 (contra B7H2), MGA271 (contra B7H3), IMP321 (contra LAG-3), BMS-663513 (contra CD137), PF-05082566 (contra CD137), CDX-1127 (contra CD27), anti-OX40 (Providence Health Services), huMAbOX40L (contra OX40L), Atacicept (contra TACI), CP-870893 (contra CD40), Lucatumumab (contra CD40), Dacetuzumab (contra CD40), Muromonab-CD3 (contra CD3); anticuerpos anti-GITR MK4166, TRX518, Medi1873, INBRX-110, LK2-145, GWN-323, GITRL-Fc, o cualquier combinación de los mismos.

Otras moléculas que se pueden combinar con los anticuerpos anti-TIM3 para el tratamiento contra el cáncer incluyen antagonistas de receptores inhibidores en células NK o agonistas de receptores activadores en células NK. Por ejemplo, los anticuerpos anti-TIM3 se pueden combinar con antagonistas de KIR (por ejemplo, lirilumab).

La activación de linfocitos T también es regulada por citocinas solubles, y los anticuerpos anti-TIM3 se pueden administrar a un sujeto, por ejemplo, que tiene cáncer, con antagonistas de citocinas que inhiben la activación de linfocitos T o agonistas de citocinas que estimulan la

activación de linfocitos T.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-TIM3 se pueden usar en combinación con (i) antagonistas (o inhibidores o agentes de bloqueo) de proteínas de la familia IgSF, la familia B7 o la familia TNF que inhiben la activación de linfocitos T o antagonistas de citocinas que inhiben la activación de linfocitos T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF-ß, VEGF; "citocinas inmunodepresoras") y/o (ii) agonistas de receptores estimuladores de la familia IgSF, la familia B7 o la familia TNF o de citocinas que estimulan la activación de linfocitos T, para estimular una respuesta inmunitaria, por ejemplo, para tratar enfermedades proliferativas, tales como cáncer.

Aún otros agentes para terapias de combinación incluyen agentes que inhiben o disminuyen los macrófagos o monocitos, que incluyen, entre otros, antagonistas de CSF-1R, tales como anticuerpos antagonistas de CSF-1R, que incluyen RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, W013/87699, W013/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; W013169264; WO14/036357).

Los anticuerpos anti-TIM3 también se pueden administrar con agentes que inhiben la señalización de TGF-β.

Otros agentes que se pueden combinar con un anticuerpo anti-TIM3 incluyen agentes que mejoran la presentación del antígeno tumoral, por ejemplo, vacunas de

células dendríticas, vacunas celulares secretoras de GM-CSF, oligonucleótidos de CpG, e imiquimod, o tratamientos que mejoran la inmunogenicidad de células tumorales (por ejemplo, antraciclinas).

Aún otros tratamientos que se pueden combinar con un anticuerpo anti-TIM3 incluyen tratamientos que disminuyen o bloquean las linfocitos Treg, por ejemplo, un agente que se une específicamente a CD25.

Otro tratamiento que se puede combinar con un anticuerpo anti-TIM3 es un tratamiento que inhibe una enzima metabólica, tal como indolamina dioxigenasa (IDO), dioxigenasa, arginasa u óxido nítrico sintetasa.

Otra clase de agentes que se pueden usar con un anticuerpo anti-TIM3 incluye agentes que inhiben la formación de adenosina, por ejemplo, inhibidores contra CD73, o que inhiben el receptor de adenosina A2A.

Otros tratamientos que se pueden combinar con un anticuerpo anti-TIM3 para tratar el cáncer incluyen tratamientos que revierten/previenen la anergia o el agotamiento de linfocitos T y tratamientos que desencadenan una inmunoactivación innata y/o inflamación en el sitio de un tumor.

Otros tratamientos que se pueden combinar con un anticuerpo anti-TIM3 para tratar el cáncer incluyen tratamientos que bloquean IL-8, por ejemplo, con HuMax-IL8.

Un anticuerpo anti-TIM3 se puede combinar con más de un agente inmunooncológico, y se puede combinar, por ejemplo, con un procedimiento de combinación que se dirige a múltiples elementos de la trayectoria inmunitaria, tal como uno o más de los siguientes: un tratamiento que mejora la presentación de un antígeno tumoral (por ejemplo, vacuna de células dendríticas, vacunas celulares secretoras de GM-CSF, oligonucleótidos de CpG, imiquimod); un tratamiento que inhibe la regulación inmunitaria negativa, por ejemplo, mediante la inhibición de las trayectorias CTLA-4 y/o PD1/PD-L1/PD-L2 y/o la disminución o el bloqueo de Treg u otras células supresoras inmunitarias; un tratamiento que estimula la regulación inmunitaria positiva, por ejemplo, con agonistas que estimulan la trayectoria de CD-137, OX-40 y/o CD40 o GITR y/o estimulan la función efectora de linfocitos T; un tratamiento que aumenta sistémicamente la frecuencia de linfocitos T antitumorales; un tratamiento que disminuye o inhibe Treg, tales como Treg en el tumor, por ejemplo, usando un antagonista de CD25 (por ejemplo, daclizumab) o mediante la disminución de microesferas mediante anti-CD25 ex vivo; un tratamiento que afecta la función de células mieloides supresoras en el tumor; un tratamiento que mejora la inmunogenicidad de células tumorales (por ejemplo, antraciclinas); transferencia de linfocitos T o células NK adoptivas que incluyen células modificadas genéticamente, por

ejemplo, células modificadas mediante receptores del antígeno quimérico (tratamiento con CAR-T); un tratamiento que inhibe una enzima metabólica, tal como indolamina dioxigenasa (IDO), dioxigenasa, arginasa u óxido nítrico sintetasa; un tratamiento que revierte/previene la anergia o el agotamiento de linfocitos T; un tratamiento que desencadena una inmunoactivación innata y/o la inflamación en el sitio de un tumor; administración de citocinas inmunoestimuladoras; o el bloqueo de citocinas inmunodepresoras.

Los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden usar juntos con uno o más de los agentes agonistas que se ligan a receptores coestimuladores positivos, agentes de bloqueo que atenúan la señalización a través de receptores inhibidores, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de linfocitos T antitumorales, agentes que superan las trayectorias supresoras inmunitarias distintivas en el microentorno tumoral (por ejemplo, bloquean el acoplamiento de receptores inhibidores (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), disminuyen o inhiben Treg (por ejemplo, usando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (por ejemplo, daclizumab) o mediante la disminución de microesferas mediante anti-CD25 ex vivo), inhiben enzimas metabólicas, tales como IDO, o revierten/previenen la anergia o el agotamiento de linfocitos T) y los agentes que desencadenan la inmunoactivación innata y/o la inflamación en

los sitios de los tumores.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se administra a un sujeto junto con un inhibidor de BRAF si el sujeto es positivo para la mutación de BRAF V600.

Los antagonistas de PD-1 adecuados para usar en una terapia de combinación descritos en la presente incluyen, entre otros, ligandos, anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales y anticuerpos biespecíficos) y agentes multivalentes. En una modalidad, el antagonista de PD-1 es una proteína de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión de Fc, tal como AMP-244. En una modalidad, el antagonista de PD-1 es un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1.

Un ejemplo de anticuerpo anti-PD-1 es nivolumab (BMS-936558) o un anticuerpo que comprende las regiones CDR o regiones variables de uno de los anticuerpos 17D8, 2D3, 4H1, 5C4, 7D3, 5F4 y 4A11 descritos en WO 2006/121168. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-I es MK-3475 (Lambrolizumab) descrito en WO2012/145493; AMP-514, descrito en WO 2012/145493; o PDR001. Otros anticuerpos contra PD-1 conocidos y otros PD-1 inhibidores incluyen aquellos descritos en WO 2009/014708, WO 03/099196, WO 2009/114335, WO 2011/066389, WO 2011/161699, WO 2012/145493, patentes estadounidenses Nos. 7,635,757 y 8,217,149, y la publicación de patente estadounidense No. 2009/0317368. También se puede usar cualquiera de los anticuerpos anti-PD-1 descritos en

WO2013/173223. Un anticuerpo anti-PD-1 que compite por la unión y/o se une al mismo epítopo en PD-1 que uno de estos anticuerpos también se puede usar en terapias de combinación.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-PD-L1 útil para la terapia de combinación es BMS-936559 (denominado 12A4 en WO 2007/005874 y en la patente estadounidense No. 7,943,743), o un anticuerpo que comprende las CDR o regiones variables de 3G10, 12A4, 10A5, 5F8, 10H10, 1B12, 7H1, 11E6, 12B7 y 13G4, que se describen en la publicación PCT WO 07/005874 y en la patente estadounidense No. 7,943,743. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-PD-L1 es MEDI4736 (también conocido como durvalumab y Anti-B7-H1), MPDL3280A (también conocido como atezolizumab y RG7446), MSB0010718C (también conocido como avelumab; WO2013/79174) o rHigM12B7. También se puede usar cualquiera de los anticuerpos anti-PD-L1 descritos en WO2013/173223, WO2011/066389, WO2012/145493, patentes estadounidenses Nos. 7,635,757 y 8,217,149 y en la publicación estadounidense No. 2009/145493. Los anticuerpos anti-PD-L1 que compiten con y/o se unen al mismo epítopo que el de cualquiera de estos anticuerpos también se puede usar en terapias de combinación.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 de la descripción se puede usar con un antagonista de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En una modalidad, un anticuerpo anti-CTLA-4 es un anticuerpo seleccionado del

grupo de: YERVOY® (ipilimumab o anticuerpo 10D1, descrito en la publicación PCT WO 01/14424), tremelimumab (anteriormente ticilimumab, CP-675.206), anticuerpo monoclonal o anti-CTLA-4 descrito en cualquiera de las siguientes publicaciones: WO 98/42752; WO 00/37504; patente estadounidense No. 6,207,156; Hurwitz *et al.* (1998) *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 95(17): 10067-10071; Camacho *et al.* (2004) *J. Clin. Oncology* 22(145): Resumen No. 2505 (anticuerpo CP-675206); y Mokyr *et al.* (1998) *Cancer Res.* 58:5301-5304. También se puede usar cualquiera de los anticuerpos anti-CTLA-4 descritos en WO2013/173223.

En otras modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 de la descripción se utiliza en combinación con un antagonista de LAG3. Los ejemplos de anticuerpos anti-LAG3 incluyen anticuerpos que comprenden las CDR o regiones variables de anticuerpos 25F7, 26H10, 25E3, 8B7, 11F2 o 17E5, que se describen en las publicaciones de patente estadounidense Nos. US2011/0150892, WO10/19570 y WO2014/008218. En una modalidad, un anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016. Otros anticuerpos anti-LAG-3 reconocidos en el estado de la técnica que se pueden usar incluyen IMP731 e IMP-321, descritos en US 2011/007023, WO08/132601 y WO09/44273. Los anticuerpos anti-LAG-3 que compiten con y/o se unen al mismo epítopo que el de cualquiera de estos anticuerpos también se puede usar en terapias de combinación.

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 de la descripción se puede administrar en combinación con un agonista de CD137 (4-1BB), tal como un anticuerpo agonista de CD137. Los anticuerpos contra CD137 adecuados incluyen, por ejemplo, urelumab o PF-05082566 (WO12/32433).

En otras modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se puede administrar en combinación con un agonista de OX40, tal como un anticuerpo agonista de OX40. Los anticuerpos contra OX40 adecuados incluyen, por ejemplo, MEDI-6383, MEDI-6469 o MOXR0916 (RG7888; WO06/029879).

En una modalidad, un anticuerpo anti-TIM3 se administra en combinación con un agonista de CD40, tal como un anticuerpo agonista de CD40. En algunas modalidades, el agente inmunooncológico es un antagonista de CD40, tal como un anticuerpo antagonista de CD40. Los anticuerpos contra CD40 adecuados incluyen, por ejemplo, lucatumumab (HCD122), dacetuzumab (SGN-40), CP-870.893 o Chi Lob 7/4.

En una modalidad, un anticuerpo anti-TIM3 se administra en combinación con un agonista de CD27, tal como un anticuerpo agonista CD27. Los anticuerpos contra CD27 adecuados incluyen, por ejemplo, varlilumab (CDX-1127).

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-TIM3 se administra junto con un anticuerpo anti-GITR, por ejemplo, un anticuerpo que tiene las secuencias CDR de 6C8, por ejemplo, un anticuerpo humanizado que tiene las CDR de 6C8, como se

describe, por ejemplo, en WO2006/105021; un anticuerpo que comprende las CDR de un anticuerpo anti-GITR descrito en WO2011/028683; un anticuerpo que comprende las CDR de un anticuerpo anti-GITR descrito en JP2008278814, un anticuerpo que comprende las CDR de un anticuerpo anti-GITR descrito en WO2015/031667, WO2015/187835, WO2015/184099, WO2016/054638, WO2016/057841 o WO2016/057846 u otro anticuerpo anti- GITR descrito o mencionado en la presente.

En otras modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se administra en combinación con MGA271 (contra B7H3) (WO11/109400).

En algunas modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se administra en combinación con un antagonista de KIR, tal como lirilumab.

En otras modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se administra en combinación con un antagonista de IDO. Los antagonistas de IDO incluyen, por ejemplo, INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), indoximod, NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237) o F001287.

Aún en otras modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 se administra en combinación con un agonista del receptor de tipo Toll, por ejemplo, un agonista de TLR2/4 (por ejemplo, Bacillus Calmette-Guerin); un agonista de TLR7 (por ejemplo, Hiltonol o Imiquimod); un agonista de TLR7/8 (por ejemplo,

Resiquimod); o un agonista de TLR9 (por ejemplo, CpG7909).

En una modalidad, un anticuerpo anti-TIM3 se administra en combinación con un inhibidor de TGF-β, por ejemplo, GC1008, LY2157299, TEW7197 o IMC-TR1.

Los anticuerpos anti-TIM3 y las terapias de combinación descritos en la presente también se pueden usar junto con otros tratamientos conocidos que se seleccionan por su utilidad particular contra la enfermedad que se trata (por ejemplo, cáncer). Las combinaciones de los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente se pueden usar de manera secuencial con agentes farmacéuticamente aceptables conocidos.

Por ejemplo, los anticuerpos anti-TIM3 y las terapias de combinación descritos en la presente se pueden usar en combinación (por ejemplo, de manera simultánea o separada) con un tratamiento adicional, tal como irradiación y/o quimioterapia, por ejemplo, usando camptotecina (CPT-11), 5-fluorouracilo (5-FU), cisplatino, doxorrubicina, irinotecan, paclitaxel, gemcitabina, cisplatino, paclitaxel, carboplatin-paclitaxel (Taxol), doxorrubicina o camptotecina + apo21/TRAIL (combo x6)), uno o más inhibidores de proteasoma (por ejemplo, bortezomib o MG132), uno o más inhibidores de Bcl-2 (por ejemplo, BH3I-2’ (inhibidor de bcl-xl), inhibidor de indolamina dioxigenasa-1 (INCB24360, indoximod, NLG-919 o F001287), AT-101 (derivado de R-(-)-

gosipol), ABT-263 (molécula pequeña), GX-15-070 (obatoclax) o antagonistas de MCL-1 (proteína de diferenciación celular en leucemia mieloide 1)), antagonistas de iAP (proteína inhibidora de apoptosis) (por ejemplo, smac7, smac4, smac mimética de moléculas pequeñas, péptidos smac sintéticos (véase Fulda *et al.*, Nat Med 2002;8:808-15), ISIS23722 (LY2181308) o AEG-35156 (GEM-640)), inhibidores de HDAC (histona desacetilasa), anticuerpos anti-CD20 (por ejemplo, rituximab), inhibidores de la angiogénesis (por ejemplo, bevacizumab), agentes antiangiogénicos dirigidos a VEGF y VEGFR (por ejemplo, AVASTIN®), triterpenoides sintéticos (véase Hyer *et al.*, Cancer Research 2005;65:4799-808), moduladores de c-FLIP (proteína celular inhibidora de FLICE) (por ejemplo, ligandos naturales y sintéticos de PPARγ (receptor γ activado por proliferador de peroxisoma), 5809354 o 5569100), inhibidores de quinasa (por ejemplo, sorafenib), trastuzumab, cetuximab, temsirolimus, inhibidores de mTOR, tales como rapamicina y temsirolimus, bortezomib, inhibidores de JAK2, inhibidores de HSP90, inhibidores de PI3K-AKT, lenalildomide, inhibidores de GSK3P, inhibidores de IAP y/o fármacos genotóxicos.

Los anticuerpos anti-TIM3 y las terapias de combinación descritos en la presente también se pueden usar en combinación con uno o más agentes citotóxicos antiproliferativos. Las clases de compuestos que se pueden

usar como agentes citotóxicos antiproliferativos incluyen, entre otras, las siguientes:

Agentes alquilantes (que incluyen, entre otros, mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos): Mostaza de uracilo, clormetina, fosfamida ciclofosfamida (CYTOXAN®), Melphalan, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina y temozolomida.

Antimetabolitos (que incluyen, entre otros, antagonistas del ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de adenosina desaminasa): Metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina fosfato, pentostatina y gemcitabina.

Agentes antiproliferativos adecuados para combinar con anticuerpos anti-TIM3, entre otros, taxanos, paclitaxel (paclitaxel se encuentra disponible en el comercio como TAXOLTM), docetaxel, discodermolide (DDM), dictyostatin (DCT), Peloruside A, epotilonas, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, epotilona E, epotilona F, furanoepotilona D, desoxiepotilona B1, [17]-deshidrodesoxiepotilona B, [18]deshidrodesoxiepotilonas B, C12,13-ciclopropil-epotilona A, epotilona A C6-C8 en puente, trans-9,10-deshidroepotilona D, cis-9,10-deshidroepotilona D,

16-desmetilepotilona B, epotilona BIO, discoderomolide, patupilona (EPO-906), KOS-862, KOS-1584, ZK-EPO, ABJ-789, XAA296A (Discodermolide), TZT-1027 (soblidotin), ILX-651 (tasidotin clorhidrato), halicondrina B, mesilato de eribulina (E-7389), hemiasterlina (HTI-286), E-7974, criptoficinas, LY-355703, inmunoconjugados de maitansinoides (DM-1), MKC-1, ABT-751, TI-38067, T-900607, SB-715992 (ispinesib), SB-743921, MK-0731, STA-5312, eleuterobina, 17beta-acetoxi-2-etoxi-6-oxo-B-homo-estra-l,3,5(10)-trien-3-ol, cyclostreptin, isolaulimalide, laulimalide, 4-epi-7-deshidroxi-14,16-didemetil-(+)-discodermolides y cryptothilone 1, además de otros agentes estabilizantes de microtubulina conocidos en el estado de la técnica.

En casos en donde es conveniente hacer que las células anómalamente proliferativas se vuelvan inactivas durante o antes del tratamiento con los anticuerpos anti-TIM3 descritos en la presente, también se pueden administrar al paciente hormonas y esteroides (que incluyen análogos sintéticos), tales como 17a-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, dromostanolona propionato, testolactona, megestrolacetato, metilprednisolona, metil-testosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteronacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno,

ZOLADEX®. Cuando se emplean los métodos o las composiciones descritos en la presente, otros agentes que se usan en la modulación del crecimiento tumoral o metástasis en un ámbito clínico, tales como antimiméticos, también se pueden administrar según se desee.

En algunas modalidades, la combinación analizada en la presente del anticuerpo anti-TIM3 y un segundo agente se puede administrar simultáneamente como una sola composición en un portador farmacéuticamente aceptable, o simultáneamente como composiciones separadas con el anticuerpo anti-TIM3 y el segundo agente en un portador farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, la combinación del anticuerpo anti-TIM3 y el segundo agente se puede administrar secuencialmente. La administración de los dos agentes puede comenzar en momentos con una separación de, por ejemplo, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 120 minutos, 3 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 3 días, 5 días, 7 días, o una o más semanas, o la administración del segundo agente puede comenzar, por ejemplo, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 120 minutos, 3 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 3 días, 5 días, 7 días, o una o más semanas después de la administración del primer agente.

En algunas modalidades, un anticuerpo antineoplásico que se puede combinar con un anticuerpo anti-TIM3 y/o un segundo agente incluye RITUXAN® (rituximab),

HERCEPTIN® (trastuzumab), BEXXAR® (tositumomab), ZEVALIN® (ibritumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), LYMPHOCIDE® (eprtuzumab), AVASTIN® (bevacizumab) y TARCEVA® (erlotinib), o cualquier combinación de los mismos. En otras modalidades, el segundo anticuerpo útil para la terapia de combinación con un anticuerpo anti-TIM3 puede ser un conjugado anticuerpo-fármaco.

En otra modalidad, un anticuerpo anti-TIM3 solo o en combinación con otro agente se usa de manera concurrente o secuencial con el trasplante de médula ósea para tratar una variedad de tumores de origen hematopoyético.

En la presente se proporcionan métodos para alterar un evento adverso asociado al tratamiento de una enfermedad hiperproliferativa (por ejemplo, cáncer) con un agente inmunoestimulador, que comprende administrar a un sujeto un anticuerpo anti-TIM3 con o sin un segundo agente. Por ejemplo, los métodos descritos en la presente proporcionan un método para reducir la incidencia de diarrea o colitis inducida por anticuerpos terapéuticos inmunoestimuladores mediante la administración de un esteroide no absorbible al paciente. Como se usa en la presente, un “esteroide no absorbible” es un glucocorticoide que muestra un metabolismo amplio en la primera pasada, de modo que después del metabolismo en el hígado, la biodisponibilidad del esteroide sea baja, es decir, de menos de aproximadamente 20 %. En una

modalidad descrita en la presente, el esteroide no absorbible es budesónida. La budesónida es un glucocorticoesteroide de acción local, que es metabolizado en forma amplia, principalmente por el hígado, después de la administración oral. ENTOCORT EC® (Astra-Zeneca) es una formulación oral de budesónida dependiente del pH y del tiempo, desarrollada para optimizar la administración del fármaco al íleo y en el colon. ENTOCORT EC® está aprobado en los Estadosunidos para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de leve a moderada que afecta el íleo y/o el colon ascendente. Aún en otras modalidades, un anticuerpo anti-TIM3 junto con un esteroide no absorbible se puede combinar, a su vez, con un salicilato. Los salicilatos incluyen agentes 5-ASA, tales como: sulfasalazine (AZULFIDINE®, Pharmacia & Up John); olsalazine (DJPENTUM®, Pharmacia & Up John); balsalazide (COLAZAL®, Salix Pharmaceuticals, Inc.); y mesalamine (ASACOL®, Procter & Gamble Pharmaceuticals; PENTASA®, Shire US; CANASA®, Axcan Scandipharm, Inc.; ROWASA®, Solvay).

Tabla 1

SEQ ID	**Descripción**	**Secuencia**
1	Cadena pesada de TIM3.5	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(13A3) IgG1.1f	KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
2	Cadena pesada de 8B9 IgG1.1f	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLE WIGYIHYSGSTNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
3	Cadena pesada de TIM3.6 (8C4) IgG1.1f	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLE WIGYIHYTGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
4	Cadena pesada de TIM3.2 (17C3) IgG1.1f	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPRGDSIIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
5	Cadena pesada de 9F6 IgG1.1f	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTA VYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
6	Cadena pesada de TIM3.4	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISTSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(3G4) IgG1.1f	SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
7	Cadena pesada de TIM3.9 (17C8) IgG1.1f	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
8	Cadena pesada de TIM3.5 (13A3) IgG1.1f (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
9	Cadena pesada de 8B9 IgG1.1f (sin K C-terminal)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLE WIGYIHYSGSTNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
10	Cadena pesada de TIM3.6 (8C4) IgG1.1f (sin K C-terminal)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLE WIGYIHYTGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
11	Cadena pesada de TIM3.2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPRGDSIIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(17C3) IgG1.1f (sin K C-terminal)	KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
12	Cadena pesada de 9F6 IgG1.1f (sin K C-terminal)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTA VYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
13	Cadena pesada de TIM3.4 (3G4) IgG1.1f (sin K C-terminal)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISTSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
14	Cadena pesada de TIM3.9 (17C8) IgG1.1f (sin K C-terminal)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
15	Cadena pesada de TIM3.5 (13A3) IgG1.3f	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
16	Cadena pesada de 8B9 IgG1.3f	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLE WIGYIHYSGSTNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
17	Cadena pesada de TIM3.6 (8C4) IgG1.3f	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLE WIGYIHYTGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
18	Cadena pesada de TIM3.2 (17C3) IgG1.3f	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPRGDSIIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
19	Cadena pesada de 9F6 IgG1.3f	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTA VYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
20	Cadena pesada de TIM3.4 (3G4) IgG1.3f	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISTSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
21	Cadena	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	pesada de TIM3.9 (17C8) IgG1.3f	WVSFISSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
22	Cadena pesada de TIM3.5 (13A3) IgG1.3f (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
23	Cadena pesada de 8B9 IgG1.3f (sin K C-	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLE WIGYIHYSGSTNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	terminal)	VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
24	Cadena pesada de TIM3.6 (8C4) IgG1.3f (sin K C-terminal)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLE WIGYIHYTGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
25	Cadena pesada de TIM3.2 (17C3) IgG1.3f (sin K C-terminal)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLE WMGIINPRGDSIIYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
26	Cadena pesada de 9F6 IgG1.3f (sin K C-terminal)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTA VYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
27	Cadena pesada de TIM3.4 (3G4) IgG1.3f (sin K C-terminal)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISTSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
28	Cadena pesada de TIM3.9 (17C8)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	IgG1.3f (sin K C-terminal)	LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
72	Cadena pesada de TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
73	Cadena pesada de TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
74	Cadena pesada de TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
75	Cadena pesada de TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
76	Cadena pesada de TIM3.14 (13A3)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	IgG1.1f (P102V)	LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
77	Cadena pesada de TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
78	Cadena pesada de TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
79	Cadena pesada de TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
349	Cadena pesada de TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
80	Cadena pesada de TIM3.8 (8B9)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLE WIGYIHYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	IgG1.1f (S61P)	VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
81	Cadena pesada de TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTA VYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
82	Cadena pesada de TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
83	Cadena pesada de TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
84	Cadena pesada de TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
85	Cadena pesada de	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) (sin K C-terminal)	AVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
86	Cadena pesada de TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
87	Cadena pesada de TIM3.15 (13A3) IgG1.1f	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(P102Y) (sin K C-terminal)	TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
88	Cadena pesada de TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
89	Cadena pesada de TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
350	Cadena pesada de TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
90	Cadena pesada de TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) (sin K C-terminal)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLE WIGYIHYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
91	Cadena	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	pesada de TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) (sin K C-terminal)	WVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTA VYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
92	Cadena pesada de TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
93	Cadena pesada de TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
94	Cadena pesada de TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
95	Cadena pesada de TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
96	Cadena	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	pesada de TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V)	LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
97	Cadena pesada de TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
98	Cadena pesada de TIM3.16 (13A3)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	IgG1.3f (P102L)	LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
99	Cadena pesada de TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
351	Cadena pesada de TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
100	Cadena pesada de TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLE WIGYIHYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
101	Cadena pesada de TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTA VYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

SEQ ID	Descripción	Secuencia
102	Cadena pesada de TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
103	Cadena pesada de TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
104	Cadena pesada de TIM3.12	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(13A3) IgG1.3f (N60A) (sin K C-terminal)	KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
105	Cadena pesada de TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
106	Cadena pesada de TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(sin K C-terminal)	PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
107	Cadena pesada de TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
108	Cadena pesada de TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
109	Cadena pesada de TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
352	Cadena pesada de TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) (sin K C-terminal)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKG LEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
110	Cadena pesada de	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLE WIGYIHYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) (sin K C-terminal)	YYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
111	Cadena pesada de TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) (sin K C-terminal)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLE WVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTA VYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
29	Cadena ligera de TIM3.5 (13A3), TIM3.2	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY GSSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(17C3), TIM3.4 (3G4) IgG1	
30	Cadena ligera de 8B9, TIM3.6 (8C4), TIM3.9 (17C8) IgG1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY GSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
32	Cadena ligera de 9F6 VK1 IgG1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKL LIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN SYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*
134	Cadena pesada de TIM3.5 (13A3) IgG1.1f	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
135	Cadena pesada de	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	8B9 IgG1.1f	TCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAG
		TGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCT
		CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA
		GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTG
		TATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGG
		GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC
		ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
		ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG
		TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
		CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT
		GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT
		TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA
		GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA
		AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG
		CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
		TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
		GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC
		CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
		GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCA
		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
		ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG
		GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
136	Cadena pesada de TIM3.6 (8C4) IgG1.1f	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCG TTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAG TGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
137	Cadena pesada de TIM3.2 (17C3) IgG1.1f	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAG CTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCAC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAG CACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
138	Cadena pesada de 9F6 IgG1.1f	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA
		CTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCT
		GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACT
		ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTC
		AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
		AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
		ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
		CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG
		GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
		CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
		ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG
		TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
		GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
		CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
		ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG
		TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
		AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA
		TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA
		GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
		CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC
		CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
139	Cadena pesada de TIM3.4 (3G4) IgG1.1f	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACT ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCA GCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
140	Cadena pesada de TIM3.9 (17C8) IgG1.1f	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
141	Cadena pesada de TIM3.5 (13A3) IgG1.1f (sin K C-	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	terminal)	GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
142	Cadena pesada de 8B9 IgG1.1f (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCG TCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAG TGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
143	Cadena pesada de TIM3.6 (8C4) IgG1.1f (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCG TTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAG TGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
144	Cadena pesada de TIM3.2 (17C3) IgG1.1f (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAG CTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCAC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAG CACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
145	Cadena	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	pesada de 9F6 IgG1.1f (sin K C-terminal)	GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
146	Cadena pesada de TIM3.4 (3G4) IgG1.1f (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACT ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCA GCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
147	Cadena pesada de TIM3.9 (17C8) IgG1.1f (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
148	Cadena pesada de TIM3.5	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(13A3) IgG1.3f	CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
149	Cadena pesada de 8B9 IgG1.3f	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGA GACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGT CACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGT GGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAG TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGG CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCA CAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAG CACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTAAATGA
150	Cadena pesada de TIM3.6 (8C4) IgG1.3f	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCG TTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAG TGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
151	Cadena pesada de TIM3.2 (17C3) IgG1.3f	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAG CTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCAC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC
		GTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACT
		ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC
		AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
		AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
		ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
		CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG
		GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
		CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
		ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG
		TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
		GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
		CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
		ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG
		TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
		AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
		TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA
		GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
		CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC
		CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC
		AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
152	Cadena pesada de 9F6 IgG1.3f	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
153	Cadena pesada de TIM3.4 (3G4) IgG1.3f	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACT ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
154	Cadena pesada de TIM3.9 (17C8) IgG1.3f	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACT

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC
		AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
		AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
		ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
		CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG
		GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
		CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
		ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG
		TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
		GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
		CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
		ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG
		TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
		AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
		TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA
		GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
		CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC
		CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC
		AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
		CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
		GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
155	Cadena pesada de TIM3.5 (13A3) IgG1.3f (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
156	Cadena pesada de 8B9 IgG1.3f (sin K C-terminal)	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGA GACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGT CACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGT GGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAG TTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGG CCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCA CAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACC TTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAG CACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGG TCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGAC TCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCG GGTTGA
157	Cadena pesada de TIM3.6 (8C4) IgG1.3f (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCG TTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAG TGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCAGCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGACAGATACGGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
158	Cadena pesada de	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f (sin K C-terminal)	CTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCAC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAG CACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
159	Cadena pesada de 9F6 IgG1.3f (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
160	Cadena pesada de TIM3.4 (3G4) IgG1.3f (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACT ACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT CACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGT CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAT AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA GAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
161	Cadena pesada de TIM3.9 (17C8)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	IgG1.3f (sin K C-terminal)	ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
205	Cadena pesada de TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
206	Cadena pesada de TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACT CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
		CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
		ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG
		TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
		GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
		CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
		ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG
		TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
		AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA
		TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA
		GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
		CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC
		CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC
		AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
		CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
		GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
207	Cadena pesada de TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG
		AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG
		TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG
		CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACG
		CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA
		GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC
		ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC
		AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
		AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
		ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
		CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG
		GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
		CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
		ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG
		TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
		GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
		CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
		ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG
		TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
		AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA
		TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA
		GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
		CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC
		CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC
		AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
		CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
208	Cadena pesada de TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
209	Cadena pesada de TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
210	Cadena pesada de TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
211	Cadena	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	pesada de TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L)	AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
212	Cadena pesada de TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
355	Cadena pesada de TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
213	Cadena pesada de TIM3.8	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCG TCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(8B9) IgG1.1f (S61P)	TGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
214	Cadena pesada de TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
215	Cadena pesada de TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
216	Cadena pesada de TIM3.11 (13A3) IgG1.1f	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACT CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(N60S) (sin K C-terminal)	GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
217	Cadena pesada de TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACG CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
218	Cadena pesada de TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
219	Cadena pesada de TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) (sin K C-	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	terminal)	ACTGGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
220	Cadena pesada de TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
221	Cadena pesada de TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
222	Cadena pesada de TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/P102Y) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
356	Cadena pesada de	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/D101E) (sin K C-terminal)	TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
223	Cadena pesada de TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P) (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCG TCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAG TGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
224	Cadena pesada de TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
225	Cadena pesada de TIM3.10 (13A3)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	IgG1.3f (N60Q)	AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
226	Cadena pesada de TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACT CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
227	Cadena pesada de TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACG CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
		CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
		ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG
		TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
		GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
		CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
		ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG
		TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
		AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
		TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA
		GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
		CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC
		CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC
		AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
		CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
		GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
228	Cadena pesada de TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG
		AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG
		TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG
		CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA
		ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA
		GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC
		ACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC
		AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
		AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
		ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
		CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG
		GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
		CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
		ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG
		TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
		GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC
		CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
		ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG
		TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
		AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
		TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA
		GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
		CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC
		CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC
		AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
		CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
229	Cadena pesada de TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
230	Cadena pesada de TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
231	Cadena pesada de TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
232	Cadena	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	pesada de TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y)	AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
357	Cadena pesada de TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
233	Cadena pesada de TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCG TCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAG TGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTAAATGA
234	Cadena pesada de TIM3.7	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(9F6) IgG1.3f (A108T)	TGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
235	Cadena pesada de TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
236	Cadena pesada de TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACT CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
237	Cadena pesada de TIM3.12 (13A3) IgG1.3f	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACG CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	(N60A) (sin K C-terminal)	GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
238	Cadena pesada de TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
239	Cadena pesada de TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
240	Cadena pesada de TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) (sin K C-	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	terminal)	ACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
241	Cadena pesada de TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
242	Cadena pesada de TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/P102Y) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
358	Cadena pesada de TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) (sin K C-terminal)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
374	Cadena pesada de	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/D101E) (sin K C-terminal)	TAGAAGTTACTACTGGGGCTGGATTCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAA GAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCC ACTGGTTCGAACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
243	Cadena pesada de TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P) (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGG AGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCG TCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAG TGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCA GTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTG TATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGG TGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCC GGGTTGA
244	Cadena pesada de TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) (sin K C-terminal)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGA CTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAG ACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAA CTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACT ACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG TGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
162	Cadena ligera de TIM3.5 (13A3),	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
	TIM3.2 (17C3), TIM3.4 (3G4) IgG1	GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTAT GGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG TTAG
163	Cadena ligera de 8B9, TIM3.6 (8C4), TIM3.9 (17C8) IgG1	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTAT GGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAA

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG TTAG
165	Cadena ligera de 9F6 VK1 IgG1	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAG GAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAG TGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTC CTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT TCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAAT AGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTA G
166	Cadena ligera de 9F6 VK2 IgG1	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTAT GGTAGCTCACTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC GTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTA G
164	Cadena ligera de 9F6 VK3 IgG1	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAG GGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAG CAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACA GGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAG CAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTAT GGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCA AACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAG CAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC

SEQ ID	Descripción	Secuencia
		AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

En la práctica de la presente descripción, se usarán, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología celular, cultivo celular, biología molecular, biología transgénica, microbiología, ADN recombinante e inmunología, que se encuentran dentro del ámbito de las personas de habilidad en la técnica. Tales técnicas se explican en su totalidad en la literatura. Véanse, por ejemplo, Sambrook *et al*., ed. (1989) Molecular Cloning A Laboratory Manual (2.a ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook *et al*., ed. (1992) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) ADN Cloning, volúmenes I y II; Gait, ed. (1984) Oligonucleotide Synthesis; Mullis *et al*. patente estadounidense No. 4,683,195; Hames and Higgins, eds. (1984) Nucleic Acid Hybridization; Hames and Higgins, eds. (1984) Transcription And Translation; Freshney (1987) Culture Of Animal Cells (Alan R. Liss, Inc.); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press) (1986); Perbal (1984) A Practical Guide To Molecular Cloning; the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller

and Calos eds. (1987) Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu *et al*., eds., Methods In Enzymology, vol. 154 y 155; Mayer and Walker, eds. (1987) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) Handbook Of Experimental Immunology, volúmenes I-IV; Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986)); Crooks, Antisense drug Technology: Principles, strategies and applications, 2.a ed. CRC Press (2007) y en Ausubel *et al*. (1989) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.).

Todas las referencias mencionadas anteriormente, al igual que todas las referencias aquí mencionadas, se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

Los siguientes ejemplos se presentan a modo ilustrativo y no son limitativos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Identificación de anticuerpos anti-TIM3 humana

Se inmunizaron ratones (KM) transgénicos con IgG humana con fracción de la membrana plasmática de células HEK 293 humanas transfectadas con TIM-3 humana. Células de nódulos linfáticos de todos los ratones inmunizados se fusionaron al componente de fusión SP2/0. Los sobrenadantes

de hibridoma se cribaron en primer lugar para detectar la presencia de anticuerpos IgG humanos usando un ensayo de rendimiento. La especificidad del antígeno se determinó luego mediante unión de FACS en células transfectadas con TIM-3 humano. En síntesis, se realizaron 47 fusiones, se identificaron 3935 clones positivos de IgG, de los cuales se identificaron 448 que expresaron hTIM3 mediante ELISA, y de estos, se descubrió que 126 expresaron hTIM3 mediante FACS. De estos, se analizaron adicionalmente 117 clones (o anticuerpos) mediante una variedad de métodos que incluyeron: (1) agrupamiento de epítopos realizado mediante Biacore; (2) unión de TIM3 a una línea de células transfectadas con TIM-3 (293-TIM3) para determinar EC_{50}; (3) ensayos de Th1 (como se describe adicionalmente más adelante); y (4) ensayos de TIL (como se describe adicionalmente más adelante). De los 117, se seleccionaron siete hibridomas que expresan anticuerpos completamente humanos anti-TIM3 humana que tenían características deseables: 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8. El aminoácido de, y las secuencias de nucleótidos que codifican, los dominios variables de los anticuerpos producidos mediante estos hibridomas se proporcionan en las Figuras 1A-7C, y las SEQ ID NO de las CDR, las regiones variables y las cadenas ligera y pesada al igual que su isotipo se proporcionan en la Figura 13 (ver filas con los nombres de los hibridomas). Un hibridoma y un anticuerpo

segregado por este tienen el mismo nombre (por ejemplo, 13A3).

Los anticuerpos que comprenden las CDR y/o los dominios variables de los anticuerpos 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8 también se expresaron de manera recombinante en células hospederas. En la presente, los anticuerpos recombinantes se denominan "TIM3.2" a "TIM3.18." Cuando se menciona cualquiera de estos anticuerpos recombinantes con sus nombres "TIM3.2" a "TIM3.18", no se hace referencia a ninguna región constante específica, es decir, los anticuerpos TIM3.2 a TIM3.18 pueden tener cualquier región constante deseada, por ejemplo, las que se muestran en la Figura 13.

Las CDR y los dominios variables se expresaron en el contexto de una región constante de IgG1 no efectora (alotipo "f"), que comprende las sustituciones L234A, L235E, G237A, A330S y P331S ("IgG1.1f") y IgG1.3f, una región constante de IgG1 no efectora (alotipo "f"), que comprende las sustituciones L234A, L235E, G237A, es decir, se diferencia de IgG1.1f solo por no tener las sustituciones A330S y P331S. Las CDR y las regiones variables también se pueden usar en el contexto de IgG4, por ejemplo, IgG4P (es decir, IgG4 con una sustitución "S228P"). También han mutado algunas CDR y regiones de marco de estos anticuerpos. Específicamente, han mutado VHCDR2 de 13A3 y 8B9, VHCDR3 de

13A3 y VHFR4. Una lista de anticuerpos IgG1.1f e IgG1.3f que se produjeron y otros anticuerpos que se pueden producir se proporciona en la Figura 13, la Tabla 1 y el listado de secuencias. Los anticuerpos expresados de manera recombinante incluyen los descritos en los Ejemplos más adelante, así como los anticuerpos 3G4, 8C4, 9F6, 8B9, 17C8, 5D6 que se expresaron como anticuerpos IgG1.1f.

Las Figuras 8A y 9A muestran una alineación de secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6, 3G4 y 17C8, respectivamente. Las Figuras 8B y 9B muestran la denominación de secuencias de la región VH y VL, respectivamente. Una alineación de secuencias de las cadenas VH 13A3 de tipo silvestre y mutada se muestra en la Figura 10. Una alineación de secuencias de la cadena VH 9F6 de tipo silvestre y mutada se muestra en la Figura 11. Una alineación de secuencias de las cadenas VH 8B9 de tipo silvestre y mutada se muestra en la Figura 12.

Ejemplo 2: Caracterización de anticuerpos humanos anti-TIM3

El anticuerpo anti-TIM3 seleccionado se evaluó para determinar la unión a las células que expresaban TIM3. La Figura 14A muestra la unión de diversos anticuerpos anti-TIM3 a células transfectadas con TIM3 humana (Figura 14A) y a linfocitos T humanos activados con anti-CD3/anti-CD28 (Figura

14B), según se determinó mediante citometría de flujo. Los anticuerpos también se evaluaron para determinar la unión a TIM3 de mono cinomólogo usando células transfectadas con TIM3 de mono cinomólogo (Figura 15A) y linfocitos T de mono cinomólogo activados con anti-CD3/anti-CD28 (Figura 15B). La Figura 15A muestra que 13A3 tiene la mejor EC_{50} de unión para la línea de células transfectadas de TIM3 de mono cinomólogo, y es el único anticuerpo anti-TIM3 que reacciona con linfocitos T de mono cinomólogo activados.

Ejemplo 3: Afinidad de unión de anticuerpos TIM3 a TIM3 humana y de mono cinomólogo determinada mediante resonancia de plasmones superficiales

La cinética y la afinidad de los fragmentos Fab anti-TIM3 13A3 a TIM3 humana y de mono cinomólogo se determinaron en un instrumento Biacore T200 a 37 °C en PBS, pH 7.4, enriquecido con 0.05 % (v/v) de Tween-20, como se describe más adelante. La proteína TIM3 humana utilizada consistía en el dominio extracelular (ECD) de TIM3 humana ligada a un Fc de ratón, para formar una proteína ECD-Fc hTIM3 dimérica ("hTIM3-mFc"). Esta proteína se expresó de células CHO transfectadas de manera estable y se purificaron del medio usando afinidad de proteína A, seguido de cromatografía de exclusión por tamaño. La proteína de TIM3 de mono cinomólogo recombinante utilizada consistía en el dominio extracelular de TIM3 de mono cinomólogo seguido de

etiquetas de afinidad y ligador, formando así una proteína TIM3 ECD de mono cinomólogo monomérica ("TIM3-MycHisAvi de mono cinomólogo"). Esta proteína de fusión se expresó de células Expi293 transfectadas transitoriamente (Life Tech), y la proteína se aisló del medio y se purificó usando una etiqueta de afinidad (6x His), y luego mediante cromatografía de exclusión por tamaño.

La secuencia de aminoácidos de hTIM3-mFc era de la siguiente manera:

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDE RDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAK VTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRD SGATIRIGASVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVAISKDDP EVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPI EKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKN TQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO: 375)

La secuencia de aminoácidos de TIM3-MycHisAvi de mono cinomólogo era de la siguiente manera:

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDE RDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAK SPGGGSGGGSEQKLISEEDLGHHHHHHGLNDIFEAQKIEWHE (SEQ ID NO: 376)

Se usaron Fab de 13A3 y TIM3.18.IgG1.3 ligado a una cola de histidina. La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada (HC) de 13A3 de Fab 6xHis era de la siguiente manera:

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIG
SIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDP
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGHHHHHH
(SEQ ID NO: 365)

La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada (HC) de 13A3 N60Q D101E Fab 6xHis era de la siguiente manera:

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIG
SIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEP
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGHHHHHH
(SEQ ID NO: 366)

Se elaboraron Fab de 13A3 y TIM3.18.IgG1.3 recombinantes usando transfección transitoria de Expi293 (Life Tech). El Fab expresado comprendía la región variable de la cadena pesada seguida de CH1 de hIgG1, y la región variable de la cadena ligera seguida del dominio CL de hKappa. El Fab expresado se segregó en el medio y se purificó usando etiqueta de afinidad (6x His).

Se preparó un chip de captura de anticuerpo anti-ratón en un chip S de la serie Biacore CM4 (GE Healthcare Life Sciences, catálogo No. BR-1005-34) usando el kit de captura de Biacore para anticuerpos de ratón (catálogo No. BR-1008-38). La proteína de fusión Fc TIM3 humana-ratón se capturó en las células de flujo 2 y 3 en dos densidades de

superficie diferentes. La proteína de fusión Fc TIM3 de mono cinomólogo-ratón se capturó en la célula de flujo 4. La célula de flujo 1 (superficie de captura de control) sirvió de referencia. Expresados de manera recombinante, los fragmentos Fab de anticuerpos etiquetados con His se hicieron fluir como analitos en todas las superficies en series de dilución de 6 miembros, 3 veces, con 1.0 µM de concentración superior y 4.1 nM de concentración inferior. Los sensogramas resultantes se verificaron dos veces (usando la célula de flujo 1 y amortiguador de control) y se ajustaron a un modelo de unión de Langmuir 1:1 con transporte de masa. Se ajustaron globalmente los datos de las células de flujo 2 y 3.

La tasa de formación de complejos (Ka) y la constante de disociación (K_D), al igual que la constante de disociación general (K_D), se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2: Cinética y afinidad de unión de los anticuerpos anti-TIM3 13A3 y TIM3.18.IgG1.3 a la proteína TIM3 humana y de mono cinomólogo

Ligando	Analitos	ka (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
TIM3 humana	Fc de hTIM3/Fab de 13A3	3.2×10^6	6.9×10^{-3}	2.2
TIM3 de mono cinomólogo	Fc de TIM3 de Mono cinomólogo/Fab de 13A3	2.4×10^6	5.3×10^{-2}	22
TIM3 humana	Fc de hTIM3/Fab de TIM3.18	3.2×10^6	5×10^{-3}	1.6

TIM3 de mono cinomólogo	Fc de TIM3 de Mono cinomólogo/Fab de TIM3.18	3.4 $x10^{6}$	5.9 $x10^{-2}$	17

Ejemplo 4: Afinidad de unión de anticuerpos TIM3 a TIM3 humana y de mono cinomólogo determinada mediante análisis de Scatchard

En síntesis, el anticuerpo TIM3.18.IgG1.3 se trató con yodo radiactivo con 125I-Na (1mCi; PerkinElmer Catalog NEZ033H001 MC) usando reactivo de iodinación de fase sólida IODO-GEN® (1,3,4,6-tetracloro-3a-6a-difenilglicourilo; Pierce Catalog 28601). El exceso de yoduro se retiró usando una columna de desalado (catálogo de Pierce 43243). Se recolectaron fracciones de anticuerpo etiquetado y se analizaron para determinar la radiactividad en un contador gamma Wizard 1470 (PerkinElmer). La concentración de anticuerpo 125I-TIM3.18.IgG1.3 en cada fracción se calculó con el fluorómetro Qubit de Invitrogen. Se estableció la radiopureza mediante cromatografía de capa delgada de las fracciones radiactivas y de la proteína pico (catálogo de Pinestar Technology 151-005).

La unión del anticuerpo TIM3.18.IgG1.3 tratado con yodo radiactivo a células CHO que expresaban TIM3 humana o de mono cinomólogo se demostró mediante incubación de las células CHO que expresan TIM3 humana o de mono cinomólogo con una titulación del anticuerpo 125I-TIM3.18.IgG1.3. La unión

no específica se determinó mediante unión en presencia de una titulación de un exceso molar de 100 veces de anticuerpo no etiquetado y se sustrajo de CPM total para calcular la unión específica. Una curva estándar lineal de concentración del anticuerpo 125I-TIM3.18.IgG1.3 con respecto a CPM se usó para extrapolar el anticuerpo 125I- TIM3.18.IgG1.3 unido a nM máximo de actividad específica, y así se calculó la cantidad de receptores por célula.

Los resultados se muestran en las Figuras 27A y 27B. La curva estándar del anticuerpo 125I-TIM3.18.IgG1.3 (Figura 27A) muestra que 1 nM de anticuerpo etiquedado 125I es igual a 81119.3 cpm. La cantidad de receptores por célula se calcula mediante la siguiente ecuación: (Bmax) x (número de Avogadro) x (volumen de ensayo) / # de células por pocillo. Los resultados muestran que el anticuerpo TIM3.18.IgG1.3 tiene una afinidad de 0.26-0.48 nM a TIM3 humana sobrexpresada en células CHO (que tienen 414,720 receptores por pocillo) y una afinidad de 0.36-0.48 nM a TIM3 de mono cinomólogo sobrexpresada (que tienen 235,944 receptores por célula).

Un análisis similar realizado con el anticuerpo 125I-TIM3.18.IgG1.3 en linfocitos Th1 humanos activados de 2 donantes (50.000 células/pocillo) produjo una afinidad de 0.125 – 0.164 nM, pese a una diferencia casi cuádruple en la cantidad de receptores por célula entre donantes

(Figura 28). La unión de TIM3.18.IgG1.3 tratado con yodo radiactivo a TIM3 humana se demostró mediante incubación de linfocitos Th1 humanos primarios activados (preparados como se describió en otros Ejemplos en la presente) con una titulación de 125I-TIM3.18.IgG1.3. La unión no específica se determinó mediante unión en presencia de una titulación de un exceso molar de 100 veces de anticuerpo no etiquetado y se sustrajo de CPM total para calcular la unión específica. Una curva estándar lineal de concentración de 125I-TIM3.18.IgG1.3 con respecto a CPM se usó para extrapolar 125I-TIM3.18.IgG1.3 unida a nM máximo, y así se calcularon las cantidades de receptores por célula.

Ejemplo 5: Falta de reactividad cruzada de TIM3.18.IgG1.3 con TIM1 humana, TIM4 humana y TIM3 de ratón

Después de una búsqueda con Blast del dominio IgV de TIM-3 con respecto a toda la genoteca, las moléculas de máxima homología fueron TIM1 y TIM4 (45 % de identidad). El perfil de selectividad de TIM3.18.IgG1.3 usando líneas celulares transfectadas con TIM1 o TIM4 humana mediante citometría de flujo no mostró reactividad cruzada con TIM1 o TIM4. También se mostró mediante citometría de flujo en células transfectadas de TIM3 de ratón que TIM3.18.IgG1.3 no reacciona de manera cruzada con células transfectadas de TIM-3 de ratón.

Ejemplo 6: Los anticuerpos anti-TIM3 mejoran la producción de IFN-γ mediante linfocitos que infiltran tumores (TIL)

Se desarrolló un ensayo de linfocitos T específico para caracterizar los anticuerpos anti-TIM3 adicionalmente e identificar aquellos que es más probable que tengan actividad de estimulación de linfocitos T *in vivo* significativa. El ensayo mide la cantidad de IFN-γ segregada de linfocitos que infiltran tumores (TIL), aislados de tejido tumoral recientemente extraído e incubado en presencia de células CHO irradiadas, que expresan CD3 ("células CHO-OKT3"), en presencia o ausencia de un anticuerpo TIM3 (o control). Sin pretender limitarse por un mecanismo de acción específico, la secreción de IFN-γ en presencia de un anticuerpo anti-TIM3 específico indica que el anticuerpo inhibe la señalización negativa proporcionada en general por TIM3 en los TIL, y estimula la activación (es decir, la producción de IFN-γ) de los TIL.

Un tejido tumoral recientemente extraído (que incluye linfocitos que infiltran tumores (TIL)) de un paciente con carcinoma de células renales se preparó en una suspensión celular simple mediante digestión enzimática (Miltenyi, catálogo #130-095-929). La viabilidad celular fue superior a 80 %, según se determinó mediante FACS. Se cocultivaron 1.5 $x10^5$ células durante 5 días con 2.5 $x10^4$

células CHO-OKT3 irradiadas (67,000 RAD durante 1 h 20 min; irradiador de Rad Source, RS-2000 Biological System) en medio que contenía IL-2 (IL-2 (Peprotech, catálogo # 200-02) a 20 IU/ml) en presencia de un anticuerpo de control de isotipo o anticuerpo anti-TIM3 en concentraciones distintas. El Día 5 del cultivo, se recolectó el sobrenadante celular, y se evaluó el nivel de IFN-γ mediante ELISA (BD Opteia hIFNγ ELISA kit, BD, catálogo # 555152). Los resultados, que se muestran en la Figura 16, indican que los anticuerpos anti-TIM3 13A3, 3G4, 17C3, 17C8 y 9F6 estimulan la producción de IFN-γ mediante TIL de carcinoma de células renales.

El tejido tumoral recientemente extraído de un paciente con cáncer de pulmón se digirió con un kit de digestión enzimático Miltenyi (Miltenyi, catálogo #130-095-929). La suspensión celular simple se cocultivó con células CHO-OKT3 irradiadas (67,000 RAD durante 1 h 20 min; irradiador de Rad Source, RS-2000 Biological System) en medio que contenía IL-2 (IL-2 (Peprotech, catálogo # 200-02) a 20 IU/ml en presencia de un anticuerpo de control de isotipo o anticuerpo anti-TIM3 en concentraciones distintas. El Día 5 del cultivo, se recolectó el sobrenadante celular para para el ELISA de IFN-γ (BD Opteia hIFNγ ELISA kit, BD, catálogo # 555152). Los resultados, que se muestran en la Figura 17A, indican que los anticuerpos anti-TIM3 evaluados (es decir, 13A3 y 3G4) estimulan la producción de IFN-γ mediante TIL de

cáncer de pulmón.

Además, el Día 3.5 de un cocultivo de la suspensión celular del tejido tumoral de cáncer de pulmón con células CHO-OKT3 irradiadas (67,000 RAD durante 1 h 20 min; irradiador de Rad Source, RS-2000 Biological System) tratado con un anticuerpo de control de isotipo o un anticuerpo anti-TIM3 en presencia de IL-2, las células se incubaron con BD GolgiStop durante la noche. Posteriormente, las células primero se tiñeron con marcadores de la superficie celular, CD45, CD4, CD8, TIM3 y PD1, y luego se uniron y se permeabilizaron con un kit BD Cytofix/ Cytoperm y luego tinción de IFN-γ intracelular. Los resultados, que se muestran en la Figura 17B, muestran que el porcentaje de células que expresan IFN-γ intracelular aumenta en las células CD8+ (panel inferior) después del tratamiento con anticuerpos anti-TIM3.

La Figura 18 muestra los datos agrupados de múltiples experimentos con TIL de tumores (realizado como se describió anteriormente en este Ejemplo) en respuesta a los clones de anticuerpos anti-TIM-3 13A3 o 3G4 (es decir, cada punto en la Figura representa TIL de una muestra de tumor de un paciente tratado con 13A3 o 3G4). Varios TIL de carcinoma de células renales (RCC) y TIL de cáncer de pulmón respondieron al anticuerpo anti-TIM-3 promoviendo la producción de IFN-γ, mientras que una sola preparación de TIL

de un tumor de tiroides no logró hacerlo.

Ejemplo 7: Bloqueo cruzado basado en FACS de anticuerpos anti-TIM3

El total de linfocitos T se aisló de PBMC usando un kit de purificación de linfocitos T Miltenyi y se activó con anti-CD3 unido a la placa (1ug/ml; clon de anti-CD3 OKT3, eBioscience, catálogo # 16-0037-85) y anti-CD28 soluble (1µg/ml; clon de anti-CD28 CD28.2, BD Biosciences, catálogo # 555725) durante 4 días. TIM3 se expresó en >80 % de linfocitos T, según se determinó mediante FACS. Los linfocitos T se incubaron con diversos anticuerpos anti-TIM3 durante 30 minutos, luego se incubaron con anticuerpos anti-TIM3 seleccionados etiquetados con biotina durante 30 minutos y se detectaron mediante estreptavidina conjugada con PE. Los resultados, que se muestran en la Figura 19, indican que los anticuerpos 13A3, 3G4, 17C3, 17C8 y 9F6 se encuentran en el mismo grupo de clasificación (Grupo I), es decir, compiten de manera cruzada entre sí, mientras que los anticuerpos 8B9 y 8C4 se encuentran en otro grupo de clasificación (Grupo II), es decir, no compiten de manera cruzada con los anticuerpos del Grupo I, pero compiten de manera cruzada entre sí. Se demostró que los anticuerpos en el grupo de clasificación I tienen actividad biológica (véanse los Ejemplos), mientras que aquellos en el grupo de clasificación II tienen actividad más débil. Dos anticuerpos anti-TIM3 que no compiten de

manera cruzada con el Grupo I o Grupo II, no parecen tener ninguna actividad biológica. Los anticuerpos del grupo de clasificación I eran también los que interfirieron en la unión de TIM3 a PS (como se describió adicionalmente en la presente).

Ejemplo 8: Mapeo de epítopos mediante método de expresión de la superficie de levadura

La secuencia de nucleótidos que codifica el dominio extracelular de TIM3 humana (NM_032782), es decir, SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRY WLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRD FTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIG, (SEQ ID NO: 290) se clonó en el plásmido de expresión de levadura PDV0023 mediante ligación en los sitios de las enzimas de restricción XhoI y NotI. Se realizó mutagénesis aleatoria de baja velocidad en la secuencia para generar mutaciones de un solo punto a lo largo de la región codificante de TIM3 usando el kit de mutagénesis aleatoria GeneMorph II de Agilent Technologies. Se generó una genoteca de 9.8 x 10^6 clones en células VWK18gal de S. cerevisiae. Se transfirieron 2 X 10^8 células de genoteca y se indujeron para etiquetado de anticuerpos y separación de células. Se incubaron aproximadamente 2 X 10^7 células inducidas con 100 nM de anticuerpo anti-TIM3 humana y 100 nM de anticuerpo anti-cMyc (9E10) durante 1 h a 25 °C. Las células se lavaron,

luego se detectaron con los anticuerpos secundarios PE de cabra anti-IgG humana y A633 de cabra anti-IgG de ratón etiquetados de manera fluorescente durante 45 min a 4 °C para detectar los anticuerpos primarios unidos en la superficie celular. Las células etiquetadas se separaron en un instrumento BD FACSARIA II en medio de cultivo de levadura. Se recolectaron las células que se etiquetaron de manera positiva con anticuerpo anti-Myc y se etiquetaron de manera negativa con anti-TIM3 humana. La población APC+ / PE- de células se expandió, se transfirió y se indujo durante una segunda ronda de etiquetado y separación idénticos para enriquecer las poblaciones deseadas. El ADN de plásmido de levadura se purificó de aproximadamente 2 x 10^7 células de la genoteca no seleccionada y ambas rondas de células separadas y seleccionadas. Para cada población celular, la secuencia objetivo de TIM3 se rescató y se purificó del ADN de plásmido de levadura mediante PCR usando cebadores específicos de vector que flanquean la secuencia de TIM3 humana. Los productos de PCR de la secuencia objetivo se sometieron a preparación de genotecas de NGS (secuenciación de nueva generación) usando el kit de genoteca de ADN Nextera XT para secuenciación Illumina de Illumina. Las genotecas preparadas se enviaron a EA/Q2 Solutions para una secuenciación de alto rendimiento en la plataforma MiSeq de Illumina con 300 ciclos/célula de flujo. Se compararon de 0.5 a 1.0 millón de

lecturas de secuencia para cada genoteca con la secuencia de TIM3 de tipo silvestre, y se tabularon las mutaciones en cada posición a lo largo de la secuencia. Se calculó la diferencia de la frecuencia de mutación en cada posición de residuo entre las rondas seleccionadas y la genoteca no seleccionada, y se usó para determinar residuos críticos para la unión de anticuerpos. Las posiciones con alta frecuencia de mutación se examinaron para determinar la exposición en la superficie usando un modelo estructural de TIM3 humana en estructuras de cristal conocidas de TIM3 de ratón (PDB: 2OYP y PDB: 3BIB). Los residuos expuestos en la superficie con alta frecuencia de mutación se consideran parte de los epítopos, mientras que los residuos enterrados con alta frecuencia de mutación se consideran falsos positivos. En general, los residuos falsos positivos son aquellos que interrumpen el pliegue local o central de la proteína y alteran, indirectamente, la unión del anticuerpo a su epítopo superficial.

La Figura 20 muestra los residuos que, según se determinó, eran parte del epítopo en TIM3 humana para cada uno de los anticuerpos utilizados. Además, D104 muestra un índice de mutación positivo, en todos los mapeos, y puede ser un puente de sal estructural a R81. Para el epítopo de 8B9, L84 muestra una frecuencia de mutación alta, aunque aparece enterrado en la estructura que sostiene los residuos de epítopos. Q113 muestra un índice bajo pero positivo para

13A3. Es probable que cumpla una función de soporte estructural de la región de epítopos, pero tiene cierta exposición en la superficie.

Ejemplo 9: Bloqueo de la interacción TIM3-PtdSer mediante anticuerpos contra TIM3

El "ensayo de bloqueo en serie" que se muestra en la Figura 21A se usó para determinar si el anticuerpo anti-TIM3 inhibe la interacción entre TIM3 humana y fosfatidilserina ("PtSer" o "PS"). Debido a que PS no es soluble en agua, se elaboró un liposoma de PS para el ensayo. En síntesis, los lípidos se mezclaron con metanol/cloroformo, y luego el cloroformo se evaporó en un flujo de nitrógeno y al vacío durante la noche. Posteriormente, los lípidos se sometieron a ultrasonido con micropunta a fin de dispersar completamente el lípido para crear el liposoma. También se hicieron pasar por una extrusora >10 veces para garantizar un tamaño homogéneo.

Los liposomas de PS se generaron con PS (L-α-fosfatidilserina (Brain, Porcine) Avanti Polar Lipids Cat# 840032C) suspendida en cloroformo. La reserva de PS se diluyó en primer lugar en cloroformo hasta la cantidad necesaria, y el cloroformo se evaporó en un flujo de nitrógeno hasta que el líquido no era visible. Para retirar cantidades mínimas de cloroformo, la PS seca se sometió a vacío durante la noche. La PS seca luego se suspendió en PBS en vórtex y breve

ultrasonido hasta que la solución se volvió turbia. Para crear liposomas de PS definidos por tamaño, se usó una extrusora con un filtro de 100 nm. La PS suspendida se cargó en la extrusora y se hizo pasar a través del filtro al menos 10 veces. En este punto, el liposoma de PS se diluyó en PBS hasta la concentración necesaria.

En el "ensayo de bloqueo en serie", se capturó Fc de TIM3 (ECD) en un biosensor Octet, y el anticuerpo anti-TIM3 y los liposomas de PS se uniron a la proteína TIM3. Cuando anti-TIM3 se une a una región que bloquea la unión de PS, el liposoma de PS no muestra unión.

Los resultados, que se muestran en la Figura 21B, indican que los anticuerpos 3G4, 13A3, 17C3 y 17C8 inhiben la unión de PtSer a TIM3 humana, mientras que 2 anticuerpos anti-TIM3 diferentes, es decir, AbA y AbB, no inhiben la unión de PtSer a TIM3 humana. Como se describe adicionalmente en los Ejemplos, los anticuerpos que inhiben la unión de PtSer son también los que tienen actividad funcional más fuerte (según se determinó en los ensayos de Th1 y TIL).

Ejemplo 10: Mapeo de epítopos mediante HDX-MS de anticuerpos contra TIM3

Se utilizó espectrometría de masa de intercambio de hidrógeno/deuterio (HDX-MS) para evaluar la unión de los epítopos de hTIM-3 con los anticuerpos 13A3 y 3G4.

La HDX-MS estudia la conformación proteica y la

dinámica conformacional en solución mediante el control de la velocidad y el alcance del intercambio de deuterio de los átomos de hidrógeno de la amida de la estructura principal [1, 2]. El nivel de HDX depende de la accesibilidad al solvente de los átomos de hidrógeno de la amida de la estructura principal y los puentes de hidrógenos de la proteína. El aumento másico de la proteína en HDX se puede medir con precisión mediante MS. Cuando esta técnica se usa junto con la digestión enzimática, se pueden resolver las características estructurales en el nivel de péptidos, lo cual permite la diferenciación de péptidos expuestos a la superficie de aquellos plegados hacia adentro, o de aquellos secuestrados en la interfaz de un complejo proteína-proteína. Con frecuencia, se realiza el etiquetado con deuterio y los experimentos de inactivación posteriores, y luego la digestión enzimática, la separación de los péptidos y el análisis MS.

Antes de los experimentos de mapeo de epítopos, se realizaron experimentos no deuterados para generar una lista de péptidos comunes para TIM-3 humana recombinante ((hTIM3-ECD (22-200) etiquetada con His (véase Figura 25); 10 µM, Sino Biological Inc.) y los complejos de proteína de hTIM-3 con Fab de los anticuerpos 13A3 y 3G4 (relación molar 1:1). Las muestras se inyectaron en una columna enzimática de pepsina Waters Enzymate BEH (2.1 X 30 mm) y se digirió

durante 3 min a 200 °C. La cámara de enfriamiento del sistema UPLC, que tenía todos los elementos cromatográficos, se mantuvo a 0.0 ± 0.1 °C durante todas las mediciones. Los péptidos inyectados se atraparon y se desalaron durante 3 min a 100 µl/min y luego se separaron en 6 min mediante un gradiente de 5–40 % acetonitrilo–agua a 65 µl/min. La columna de separación era una columna de 1.0 mm × 50.0 mm ACQUITY UPLC BEH C18 (Waters). Se logró identificar los péptidos pépticos a través de la combinación de análisis de masa exacta y MSE usando ProteinLynx Global SERVER 2.5 (Waters) en un sistema Waters HDX-MS.

En el experimento HDX-MS, 5 µl de cada muestra (hTIM-3 o hTIM-3 con Fab del anticuerpo 13A3 o 3G4) se diluyeron en 55 µl de amortiguador de D2O (10 mM de amortiguador de fosfato, D2O, pD 7.0) para iniciar las reacciones de etiquetado. Las reacciones se llevaron a cabo durante diferentes períodos: 1 min, 10 min y 240 min. Al final de cada período de reacción de etiquetado, la reacción se inactivó mediante la adición de amortiguador de inactivación (100 mM de amortiguador de fosfato con GdnCl 4 M y TCEP 0.4 M, pH 2.5, 1:1, v/v). Se digirieron en línea 50 µl de muestra inactivada usando las mismas condiciones que en los experimentos no deuterados. Todos los experimentos de comparación se realizaron en condiciones experimentales idénticas. Todos los experimentos se realizaron en duplicado.

Los niveles de deuterio relativo resultantes se representaron con respecto al tiempo de intercambio usando el software DynamX 3.0™ (Waters).

Como se muestra en la Figura 25, se obtuvo una cobertura de secuencia de 97.3 % de hTIM-3 en los experimentos de HDX-MS. Como se muestra en la Figura 26, el análisis de datos de HDX-MS de hTIM-3, después de la unión con Fab de los anticuerpos 13A3 y 3G4, identificó los siguientes epítopos discontinuos:

mAb 13A3: ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368), y el fragmento ^{119}NDEKFNLKL^{127} del mismo; y

mAb 3G4: ^{40}YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 369), ^{66}VVLRTDERDVNY^{77} (SEQ ID NO: 370), ^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95} (SEQ ID NO: 371) y ^{110}CRIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 372).

La Figura 26 muestra los péptidos HDX-MS a los que los anticuerpos 13A3 y 3G4 se unen, según se determinó usando el protocolo HDX-MS descrito en este Ejemplo.

Por ende, el anticuerpo 13A3 interactúa con las regiones de los residuos de aminoácidos 49-62 y 111-127 de hTIM3, pero no interactúa significativamente con otras regiones, tales como la región que se encuentra en el N-C-terminal respecto al residuo de aminoácidos Y40 o V49, la región ubicada entre los residuos de aminoácidos E62 y R111, y la región que se encuentra en el C-terminal con

respecto al residuo de aminoácidos L127. 13A3 se une al bucle de unión de fosfatidilserina del dominio TIM-3 IgV.

Ejemplo 11: Tinción de IHC en el objetivo mediante TIM3.18 en reactividad cruzada de tejido humano

Se realizó inmunohistoquímica (IHC) con 13A3 en secciones congeladas de bazo humano y de mono cinomólogo. En ambas especies, 13A3 (0.5 µg/ml) tiñó el endotelio de sinusoides venosos. Como era esperado, el anticuerpo 3G4, que no reacciona de manera cruzada con TIM-3 de mono cinomólogo, tiñó el bazo humano pero no el bazo de mono cinomólogo.

En un análisis preliminar de reactividad cruzada del tejido, se aplicó TIM3.18.IgG1.3 conjugado con FITC a secciones congeladas o frotis de 20 tipos de tejidos humanos normales, que incluyen cerebro, cerebelo, corazón, hígado, pulmón, riñón, frotis de PBMC, bazo, amígdala, timo, piel, colon, intestino delgado, estómago, páncreas, nervio periférico, hipófisis, tiroides, próstata y placenta (1 donante de cada uno). Se observó tinción específica en un subconjunto de células mononucleares (MNC) en PBMC, bazo y amígdala, así como en células reticulares epiteliales o macrófagos en el timo. La tinción más profunda se presentó en macrófagos/células tipo DC, que se observaron en todos los tejidos examinados, que incluyen macrófagos específicos de tejido (por ejemplo, células de Kupffer en el hígado,

macrófagos dérmicos/DC en la piel y células de Hofbauer en la placenta). A nivel órgano, la tinción más intensa se encontró en el bazo. Además de pequeños subconjuntos de MNC, se observó frecuentemente tinción intensa en las células endoteliales esplénicas en la pulpa roja. Asimismo, se observó tinción positiva en un pequeño subconjunto de células epiteliales tubulares corticales en la corteza renal.

Ejemplo 12: Actividad antitumoral de anticuerpos anti-TIM3 y PD-1 combinados en ratones

Se evaluaron los anticuerpos comerciales de rata anti-TIM-3 (RMT3 23) y PD-1 (RMP1-14) de ratón (Bio-X-Cell) en un modelo de tumor colorrectal CT26. El diseño experimental era similar a un estudio *in vivo* descrito anteriormente en Ngiow *et al*. (2011) *Cancer Res*. 71:3540. Debido a que TIM-3 se expresa relativamente tarde (Día 15) en este modelo de tumor, se implantó un volumen pequeño de células tumorales (2×10^5) en el flanco de cada ratón para que el crecimiento tumoral fuera mínimo, lo que dio tiempo para la expresión de TIM-3. El Día 8, cuando los tumores se volvieron palpables, los ratones se aleatorizaron en 4 grupos de tratamiento de 10 ratones cada uno, con una media del volumen tumoral de 40 mm3. Se administraron RMT3-23 (anticuerpo anti-TIM-3) y RMP1-14 (anticuerpo anti-PD-1) mediante inyección intraperitoneal, ya sea como agentes

simples o combinados (250 µg/por inyección de cada anticuerpo); el control de isotipo se administró a 500 µg/por inyección. Cada animal de estudio recibió 250 µg de un anticuerpo o 500 µg de 2 anticuerpos combinados para cada inyección y para un total de 3 dosis. El tamaño del tumor se evaluó dos veces por semana. Los ratones en cada grupo que recibieron artículos de prueba simples o combinados presentaron actividad antitumoral, en donde 2/10 ratones en el grupo de monoterapia con anti-PD-1 y 6/10 ratones en el grupo con anti-PD-1 y anti-TIM-3 combinados permanecieron sin tumores cuando terminó el estudio (Figura 24A). Un estudio CT26 anterior del mismo diseño produjo resultados similares, en donde 3/10 ratones en el grupo de monoterapia con anti-PD-1 y 7/10 ratones en el grupo con anti-PD-1 y anti-TIM-3 combinados permanecieron sin tumores. Hubo poca o ninguna actividad antitumoral cuando se administró anti-TIM-3 como agente único.

Cabe destacar que el valor EC_{50} de unión de RMT3-23 a linfocitos T de ratón activados es 1.7 nM, que es 17 veces más débil que la EC_{50} de TIM3.18 para unirse a TIM-3 humana. Otro anticuerpo de rata anti-TIM-3 de ratón, (Ab M), que bloquea RMT3-23 de manera cruzada, tiene una EC_{50} de 0.1 nM en la unión a linfocitos T de ratón activados, que es equivalente a la EC_{50} de TIM3.18. Al igual que RMT3-23, el Ab M mapea los bucles de unión a PS de TIM-3 de ratón.

El uso de este anticuerpo con una región constante de la cadena pesada mIgG1-D265A (Fc-isotipo inerte) en el modelo de tumor CT26 demostró que mejoró la respuesta antitumoral a anti-PD-1 (Figura 24B).

Ejemplo 13: Ensayo de proliferación de linfocitos Th1 con bloqueo de anticuerpo TIM3 (fragmento completo o Fab)

Para caracterizar adicionalmente los anticuerpos anti-TIM3, se desarrolló un ensayo de proliferación de linfocitos T específico usando linfocitos Th1 polarizados *in vitro*. Los linfocitos Th1 polarizados se obtuvieron mediante reestimulación repetida de linfocitos T CD4+ sin tratamiento previo. Luego, estos linfocitos se incubaron con células CHO-OKT3 irradiadas (crecimiento detenido) en presencia de anticuerpos anti-TIM3 (o control) y se midió la proliferación de linfocitos Th1.

Los linfocitos T CD4 sin tratamiento previo se polarizaron a linfocitos Th1 similares a linfocitos de memoria de la siguiente manera. Los linfocitos CD4 sin tratamiento previo se purificaron de PBMC usando un kit de aislamiento de linfocitos T CD4 sin tratamiento previo de Miltenyi. Los linfocitos se cultivaron durante 3-4 días en IMDM/10 % de FBS a $3.6x10^5$ linfocitos/ml en presencia de: microesferas recubiertas con CD3/CD28 (80 %/20 % respectivamente) en una relación de 1 microesfera por 1

linfocito; 10 ng/ml de IL-2 humana; 1 ng/ml de IL-12 humana y 10000 ng/ml de anticuerpo anti-IL-4 humana. Después de la incubación, los linfocitos se recolectaron en un tubo, las microesferas se retiraron con un imán y los linfocitos se devolvieron al cultivo en un matraz nuevo. Se agregó IL-2 recombinante humana hasta una concentración final de 4 ng/ml, y los linfocitos se incubaron durante 3 días adicionales. Luego, se recolectaron los linfocitos y se lavaron con 1X IMDM/10 % de FBS. Los linfocitos se contabilizaron, se volvieron a suspender en IMDM/10 % de FBS a $4.1x10^5$ linfocitos/ml, y se cultivaron durante 3-4 días en presencia de: microesferas recubiertas con CD3/CD28 (80 %/20 % respectivamente) en una relación de 1 microesfera por 1 linfocito; 10 ng/ml de IL-2 humana; 1 ng/ml de IL-12 humana y 10000 ng/ml de anticuerpo anti-IL-4 humana. Después de la incubación, los linfocitos se recolectaron en un tubo, las microesferas se retiraron con un imán y los linfocitos se devolvieron al cultivo en un matraz nuevo. Se agregó IL-2 recombinante humana hasta una concentración final de 4 ng/ml, y los linfocitos se incubaron durante 2-3 días adicionales. Los linfocitos Th1 polarizados se recolectaron y se lavaron 3 veces. El día de preparación del ensayo, los linfocitos Th1 polarizados se volvieron a suspender en medio completo.

Se usaron los siguientes reactivos:

Dynabeads M-450 Epoxy	Dynal Biotech ASA	140.11
100 mM de amortiguador de fosfato de sodio, pH 8.5	Teknova	0214-250
Clon anti-hCD3 UCHT-1 de grado funcional	eBioscience	16-0038-85
Clon anti-hCD28 CD28.2 de grado funcional	eBioscience	16-0289-85
IL-2 recombinante humana	PeproTech, Inc.	200-02
IL-12 recombinante humana	PeproTech, Inc.	200-12
anti-IL-4 humana	eBioscience	16-7048-85
DMEM de Iscove	Mediatech, Inc.	10-016-CM
Suero bovino fetal (termoinactivado)	Hyclone	SH30071.03

La línea de células CHO-OKT3 se cultivó en matraces de agitación y se irradió (67,000 RAD durante 1 h 20 min; irradiador de Rad Source, RS-2000 Biological System) el día de la preparación del ensayo. Las células CHO-OKT3 irradiadas proporcionaron estimulación de linfocitos T y expusieron fosfatidilserina (PS) como se confirmó mediante tinción con anexina V.

TIM3.18.IgG1.3 o el control de isotipo se tituló con 20 µg/ml en dilución serial de 4 veces, con cada condición preparada por tiplicado. TIM3.18.IgG1.3 Fab se tituló con 53µg/ml también en dilución serial de 4 veces. El fragmento TIM3.18.IgG1.3 Fab fue el mismo que se usó en el

experimento de cristalografía (vénase los Ejemplos).

Los cultivos se prepararon en placas de fondo plano de 96 pocillos tratadas con TC (Costar) con 1×10^5 linfocitos Th1 polarizados y 2.5×10^4 células CHO-OKT3 irradiadas (relación de células CHO:linfocitos T de 1:4) en 200 µl de medio completo por pocillo en presencia de 0.1 µg/ml de anti-CD28 (clon CD28.2, BD Biosciences, catálogo # 555725), y se incubaron durante 3 días a 37 °C y 5 % de CO_2. Luego, las placas se impulsaron con 1 µCi de timidina tritiada (Perkin Elmer, catálogo # NET027001MC) por pocillo durante 16 horas y luego las células se recolectaron en placas de filtro (Perkin Elmer) para el análisis de incorporación de timidina tritiada a fin de evaluar la proliferación.

Los resultados, que se muestran en las Figuras 29A y 29B, indican que el anticuerpo anti-TIM3 TIM3.18.IgG1.3 aumentó la proliferación de linfcitos Th1 en una manera dependiente de la dosis en el ensayo de cocultivo celular de CHO-OKT3/Th1. La actividad general de TIM3.18.IgG1.3 es equivalente a la de su anticuerpo de origen, 13A3 (isotipo IgG4) (Figura 29A). El fragmento TIM3.18.IgG1.3 Fab también mostró una inducción dependiente de la dosis de la proliferación (Figura 29B) en el ensayo celular de CHO-OKT3/Th1.

Por lo tanto, TIM3.18.IgG1.3 (de longitud completa y Fab) potenció la actividad de linfocitos Th1 en una manera

dependiente de la dosis en un cocultivo con células CHO-OKT3 irradiadas. La presencia de actividad con el fragmento Fab indicó que TIM3.18.IgG1.3 funciona como un anticuerpo antagonista y que TIM-3 es un receptor inhibidor de la función de los linfocitos T. No se necesitó reticulación de Fc para la actividad biológica de TIM3.18.IgG1.3.

Ejemplo 14: Ensayo de proliferación de linfocitos Th1 con cobloqueo de TIM 3 y PD 1

Este ensayo fue un cocultivo entre células CHO-OKT3 irradiadas (crecimiento detenido; 67,000 RAD durante 1 h 20 min; irradiador de Rad Source, RS-2000 Biological System) transfectadas con PD-L1 humano (CHO-OKT3-PD-L1), y linfocitos Th1 en una relación celular de CHO:T de 1:4 en presencia de anti-CD28. La línea de células CHO-OKT3-PD-L1 se cultivó en matraces de agitación y se irradió el día de la preparación del ensayo. Los linfocitos Th1 polarizados se prepararon como se describió en los otros Ejemplos descritos en la presente. El día de preparación del ensayo, los linfocitos Th1 polarizados se volvieron a suspender en medio completo.

Anticuerpo anti-PD-1 nivolumab se tituló con 10 µg/ml en diluciones seriales de 10 veces, con cada condición preparada por tiplicado. Se agregaron 20 µg/ml del anticuerpo TIM-3 TIM3.18.IgG1.3 o control de isotipo.

Los cultivos se prepararon en placas de fondo plano de 96 pocillos tratadas con TC (Costar) con 1×10^5 linfocitos

Th1 y 2.5×10^4 células CHO-OKT3-PD-L1 en 200 µl de medio completo por pocillo en presencia de 0.1 µg/ml de anti-CD28 (clon CD28.2, BD Biosciences, catálogo # 555725), y se incubaron durante 3 días a 37 °C y 5 % de CO2. Luego, las placas se impulsaron con 1 µCi de timidina tritiada (Perkin Elmer, catálogo # NET027001MC) por pocillo durante 16 horas y luego las células se recolectaron en placas de filtro (Perkin Elmer) para el análisis de incorporación de timidina tritiada a fin de evaluar la proliferación.

Los resultados, que se muestran en la Figura 30, indican que el anticuerpo anti-PD-1 nivolumab aumentó la proliferación de linfocitos T Th1 estimulados con células CHO-OKT3-PD-L1 en una manera dependiente de la dosis, y que la proliferación era considerablemente mejorada en combinación con TIM3.18.IgG1.3. El cobloqueo de las trayectorias de TIM-3 y PD-1 mostró efecto aditivo en este ensayo.

Ejemplo 15: Ensayo de liberación de IFN-γ de linfocitos que infiltran tumores con bloqueó de TIM3.18.IgG1.3

Para este ensayo, se obtuvieron tejidos tumorales recientemente extraídos de una muestra de carcinoma de células renales humanas o muestra de cáncer de mama extraídas quirúrgicamente. Los linfocitos que infiltran tumores (TIL) se aislaron usando un kit de disociación enzimática

(Miltenyi, catálogo 130-095-929). Los TIL se enriquecieron con 20 IU/ml de IL-2 (IL-2 recombinante humana, Peprotech, catálogo 200-02) y se cocultivaron con células CHO-OKT3 irradiadas (crecimiento detenido; 67,000 RAD durante 1 h 20 min; irradiador de Rad Source, RS-2000 Biological System) en una relación de CHO:T de 1:6. La línea de células CHO-OKT3 se cultivó en matraces de agitación y se irradió el día de la preparación del ensayo.

El anticuerpo TIM-3 TIM3.18.IgG1.3 o el control de isotipo se tituló con 20 µg/ml en diluciones seriales de 4 veces, con cada condición preparada por tiplicado. Los cultivos se prepararon en placas de fondo plano de 96 pocillos tratadas con TC (Costar) con 1.5×10^5 linfocitos T y 2.5×10^4 células CHO-OKT3 irradiadas en 200 µl por pocillo en IMDM + 5 % de FBS y 5 % de suero AB humano (Gemini, catálogo # 100-512), y se incubaron durante 5 días a 37 °C y 5 % de CO2. El sobrenadante se recolectó de cada muestra para medir IFN-γ mediante ELISA (kit BD Opteia hIFN-γ ELISA, BD, catálogo 555152).

Los resultados, que se muestran en la Figura 31, para los TIL de carcinoma de células renales, y en la Figura 32, para los TIL de cáncer de mama, indican que TIM3.18.IgG1.3 aumentó la producción de IFN-γ en una manera dependiente de la dosis en el ensayo de cocultivo de CHO-OKT3/TIL, con un aumento de hasta 4 veces en comparación con

los controles negativos en concentraciones más altas de TIM3.18.IgG1.3 en el ensayo de TIL de carcinoma de células renales.

Ejemplo 16: TIM3.18.IgG1.3 promueve la secreción de IFN-γ en un ensayo de MLR de M0:T alogeneico

Los monocitos CD14+ aislados de donantes sanos se diferenciaron en la etapa M0 en un medio de cultivo que contenía M-CSF. Después del Día 6 en cultivo, una población significativa de macrofagos expresaban CD163+ y CD206+ en la superficie celular mediante tinción con FACS, de manera consistente con la firma de macrofagos supresores. Mediante citometría de flujo con un anticuerpo anti-TIM-3, se demostró que TIM-3 estaba expresado en los macrofagos M0 (Figura. 33). Luego, se irradiaron estos macrofagos M0 (5,000 RAD durante 7 min; irradiador Rad Source, RS-2000 Biological System) y se cocultivaron con un total de linfocitos T de un donante alogeneico, y el Día 6 después del cocultivo, las células mezcladas se impulsaron con 3H-timidina durante la noche para evaluar la proliferación de linfocitos T.

Los resultados, que se muestran en la Figura 34, indican que TIM3.18.IgG1.3 aumento la proliferación de linfocitos T en comparación con el control de isotipo.

Ejemplo 17: Estructura de cristal de TIM3.18.IgG1.3 Fab que interactúa con hTIM3

La región hTIM3 IgV se cocristalizó con un

fragmento Fab de TIM3.18 como se indica a continuación. Las secuencias usadas fueron las siguientes:

hTim3_IgV:

HHHHHHSAALEVLFQGPGSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWG KGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIP GIMNDEKFNLKLVIKPA (SEQ ID NO: 377; la secuencia de TIM3 está subrayada)

Tim3.18_Fab:

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIG SIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEP WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGHHHHHH (SEQ ID NO: 366)

Tim3.18_kappa:

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 29)

Expresión y purificación. Un dominio hTim3 IgV etiquetado con histidina se expresó en *E. coli* (BL21 DE3) con un vector pET47b. La purificación y el replegamiento se realizaron de conformidad con el protocolo para mTim3 (DeKruyff *et al*. J. Immunology 2010). El Tim3.18 Fab se expresó temporalmente en células HEK293 y se purificó mediante la etiqueta His C-terminal en la cadena pesada.

Cristalización del complejo y determinación de la estructura. La estructura de cristal del dominio hTim3 IgV con Tim3.18 Fab se resolvió a 1.5Å. El complejo Fab:antígeno se cribó en primer lugar para determinar las condiciones de cristalización con distintas cribas de Hampton Research, y se observaron agrupaciones de cristales en las condiciones con PEG 3350 con un pH que variaba de 6.5 a 5.5. La condición del cultivo de cristales se optimizó adicionalmente para permitir el cultivo de monocristales. Los monocristales se recolectaron con glicerol como crioprotector, y se sometieron a congelamiento ultrarrápido en nitrógeno líquido. La recolección de datos se realizó en IMCA-CAT en APS mediante el uso de un detector Pilatus-6M. Las imágenes de difracción se procesaron con el software Global Phasing, y se sincronizaron usando un modelo de Fab de Tim3.18. Se realizaron múltiples rondas de refinamiento usando como software el conjunto CCP4, Coot, Phenix y Global Phasing.

El dominio hTim3 IgV resuelto coincide en gran medida con el de la estructura de hTim3 publicada (PDB: 5F71; worldwideweb.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?pdbId=5F71), y también con el de la estructura de mTim3 (PDB: 3KAA; worldwideweb.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3kaa ; Rosemarie *et al*. (2010) J Immunol 184:1918) que se resolvió en complejo con PS. La bolsa de unión de PS en hTim3 se infirió de estas alineaciones estructurales. De manera

adicional, la ubicación de la bolsa de unión de PS se conserva entre los miembros de TIM en ser humano y ratón (Freemen *et al*. (2010) Immunol Rev. 235: 172).

Los residuos de contacto para TIM3.18 en la proteína hTim3 se identificaron calculando la diferencia en el área de superficie accesible entre la estructura de cristal de hTIM3:TIM3.18 Fab y la estructura de hTIM3 solamente ("método de enterramiento superficial"). Los residuos de hTIM3 que muestran el área superficial enterrada tras la formación del complejo con TIM3.18 Fab se definieron como parte de los residuos de contacto. La superficie accesible por solvente de una proteína se definió como el lugar del centro de una esfera de sonda (que representa una molécula de solvente de 1.4-Å de radio) a medida que pasa por encima de la superficie Van der Waals de la proteína. El área de superficie accesible por solvente se calculó generando puntos de superficie en una esfera extendida aproximadamente cada átomo (a una distancia desde el centro del átomo igual a la suma de los radios del átomo y la sonda), y eliminando aquellos que se encontraban en esferas equivalentes asociadas a átomos cercanos, como se implementó en el programa AREAIMOL (http://www.ccp4.ac.uk/newsletters/newsletter38/03_surfarea.html).

Los resultados, que se muestran en las Figuras 35 y 36, indican que los siguientes aminoácidos son residuos de

contacto, según se identifica mediante el método de enterramiento superficial indicado anteriormente: P29, V30, C31, P38, V39, F40, E41, C42, G43, N44, V45, V46, L47, R48, T49, D50, E51, D53, R90, Q92, G95, I96, M97, D99 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 290, que es el dominio extracelular de hTIM3 maduro) o P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, T70, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20), que es hTIM3 con un péptido de señal). Estos resultados indican que los residuos de contacto de TIM3.18.IgG1.3 en TIM3 humana se superponen con la bolsa de unión de PS en TIM3 humana. Específicamente, la CDR2 de la cadena pesada de TIM3.18 ocupa la bolsa de unión de PS. Las CDR1 y CDR3 de la cadena pesada realizan contactos adicionales con los bucles de unión de PS. Los datos estructurales aquí generados confirman los resultados obtenidos en el ensayo de bloqueo de PS (véanse los Ejemplos).

Los resultados de la cristalografía también muestran que los siguientes residuos de aminoácidos de hTIM3 tienen un átomo ubicado dentro de 5 Å de un átomo de un residuo de aminoácido (el "método de 5 Å de distancia") del TIM3.18 Fab: P29, V30, C31, P38, V39, F40, E41, C42, G43, N44, V45, V46, L47, R48, D50, E51, D53, R90, I91, Q92, G95, I96, M97, D99 (numeración de

conformidad con SEQ ID NO: 290, que es el dominio extracelular de hTIM3 maduro) o P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, I112, Q113, G116, I117, M118, D120 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20), que es hTIM3 con un péptido de señal). Los residuos interactivos específicos del Fab y la proteína hTIM3 se indican en la Tabla 3.

Tabla 3. Listado de residuos de TIM3 humana que interactúan con residuos de Fab

Tim3		Anticuerpo Tim3.18		
Residuo		Cadena pesada/ligera	Residuo No.	Tipo de residuo
29(PRO)		H/	56	(SER)
		H/	57	(GLY)
		H/	58	(PHE)
30(VAL)		H/	56	(SER)
		H/	58	(PHE)
31(CYS)		H/	58	(PHE)
		H/	55	(TYR)
38(PRO)		H/	106	(TYR)
39(VAL)		H/	60	(TYR)
		H/	106	(TYR)
		L/	92	(TYR)
		L/	93	(GLY)
		L/	94	(SER)
		L/	95	(SER)
40(PHE)		H/	49	(TRP)
		H/	54	(TYR)
		H/	60	(TYR)
		H/	106	(TYR)
		H/	108	(HIS)
		L/	95	(SER)
		L/	97	(ILE)

41(GLU)		H/	54	(TYR)
		H/	55	(TYR)
		H/	56	(SER)
		H/	58	(PHE)
		H/	60	(TYR)
		H/	103	(TYR)
42(CYS)		H/	103	(TYR)
		H/	104	(GLY)
43(GLY)		H/	103	(TYR)
		H/	104	(GLY)
		H/	105	(ASP)
		H/	106	(TYR)
44(ASN)		H/	103	(TYR)
		H/	104	(GLY)
		H/	105	(ASP)
45(VAL)		H/	32	(ARG)
		H/	33	(SER)
		H/	55	(TYR)
		H/	103	(TYR)
		H/	104	(GLY)
46(VAL)		H/	32	(ARG)
47(LEU)		H/	32	(ARG)
		H/	55	(TYR)
48(ARG)		H/	30	(SER)
		H/	31	(SER)
		H/	32	(ARG)
		H/	55	(TYR)
50(ASP)		H/	55	(TYR)
		H/	56	(SER)
51(GLU)		H/	30	(SER)
53(ASP)		H/	32	(ARG)
90(ARG)		H/	58	(PHE)
		H/	60	(TYR)
91(ILE)		H/	58	(PHE)
92(GLN)		H/	57	(GLY)
		H/	58	(PHE)
		H/	59	(THR)
		H/	60	(TYR)
95(GLY)		H/	66	(LYS)
96(ILE)		H/	66	(LYS)
97(MET)		H/	66	(LYS)
99(ASP)		H/	58	(PHE)
		H/	60	(TYR)

Una comparación de los residuos de aminoácidos identificados mediante ambos métodos muestra que los residuos son esencialmente los mismos, excepto por el residuo T49 que se identifica solamente mediante el método de enterramiento superficial, y el residuo I91 que se identifica solamente mediante el "método de 5 Å de distancia".

Ejemplo 18: Características adicionales de TIM3.18.IgG1.3

En la Tabla 4 se proporcionan las características biofísicas de TIM3.18.IgG1.3 expresado en células CHO.

Tabla 4: Características biofísicas de TIM3.18.IgG1.3

Propiedad	**Método**	**Resultados**
Identidad	Mapa de péptidos LC-MS/MS	MW desglicosilado =145.619 Da (previsto) HC desglicosilado, reducido y alquilado = 50.068 Da HC aglicosilado, reducido y alquilado LC = 23.683 Da > 99 % de secuencia y estructura de disulfuro confirmada mediante mapeo de péptidos y espectrometría de masa
Pureza/ homogeneidad	CE-SDS	95.1% de monómero, las impurezas incluyen 2.9 % de HHL, 0.9% de HL, 0.5% de HH, 0.6 % de LC; cadena pesada no glucosilada 2.1%
	SEC	98.5 % de monómero
	SE-MALS	99.94 % (150 kDa), 0.06 % (322 kDa)
	HIC-HPLC	92 % pico principal, 1 % pre-pico principal, 7 % pos-pico principal
	CE (Glicanos)	GOF (79.3%), G1F (12.2%), G2F (0.7%), Man5 (6.8%), G0 (0.9%).
	cIEF	pI del pico principal = 8.6, intervalo de pI 8.17-8.66
Modificaciones químicas	Mapa de péptidos LC-MS/MS	Muy bajas
Estabilidad y reversibilidad térmica	DSC (diluido en amortiguador de almacenamiento)	Tm1 = 68.1°C, Tm2 = 80.3°C, Tm3=82.6°C Reversibilidad a 74 °C = 96 %, a 80 °C =26 %

Un solo sitio de glucosilación N se confirmó en N297 en la cadena pesada, con un perfil de glicanos que coincide con el perfil de glicanos de anticuerpos monoclonales IgG1 expresados por CHO. TIM3.18.IgG1.3 no se une a CD16, CD32 ni a CD64, lo que sugiere que es inerte a cualquier función efectora mediada por Fc-FcR. TIM3.18.IgG1.3 tiene buena estabilidad térmica (Tm1 = 68.1°C, Tm2 = 80.3°C, Tm3 = 82.6°C) y reversibilidad térmica (95.6 % a 74 °C, 25.5 % a 80 °C), lo que sugiere que la molécula conserva su integridad estructural bajo estrés térmico y tiene propiedades de replegamiento sólidas cuando se libera el estrés.

En la Tabla 5 se proporcionan las características de estabilidad de TIM3.18.IgG1.3.

Tabla 5: Estabilidad de TIM3.18.IgG1.3

Propiedad	**Método**	**Resultados**
Congelamiento/descongelamiento (1 h @ -80°C, 1 h a temp. amb × 6)	UV, SEC	No se observó riesgo de estabilidad por congelación/descongelación
Perfil de solubilidad/concentración	UV, SEC	Al menos 60 mg/ml
Estabilidad acelerada 50 mg/ml 12w @ 4°C, 25°C y 40°C en la formulación de plataforma	Mapeo de péptidos SEC, DLS, HIC, cIEF, LC-MS/MS	12w @ 40°C = aumento de 2%/mes en LMW 12w @ 40°C < aumento de 1% en HMW 12w @ 40°C = aumento de 18%/mes en variantes ácidas

No se observaron problemas de estabilidad física durante el estrés por congelamiento-descongelamiento (6

ciclos) a 50 mg/ml. Los estudios de degradación forzada a 50 mg/ml se configuraron a 4, 25 y 40°C. No se observaron modificaciones químicas en la región CDR durante 12 semanas en ninguna condición evaluada.

El riesgo potencial de inmunogenicidad de TIM3.18.IgG1.3 se evaluó mediante métodos in silico. El análisis iDAB in silico de TIM3.18.IgG1.3 mostró pocas secuencias de unión a HLA potenciales en las CDR de mAb, lo que indica un riesgo bajo de inducir una respuesta inmunitaria humana.

Ejemplo 19: PK/PD de TIM3.18.IgG1.3 en monos

En un estudio de tolerabilidad y PK/PD de dosis única, todos los monos se inmunizaron por trayectoria intramuscular con 2.5 mg de hemocianina de lapa californiana (KLH) y vectores de adenovirus-5 (Ad5) no proliferativos recombinantes que expresan proteínas Nef y Gag de virus de inmunodeficiencia de simio (SIV) ($3x10^9$ de cada vector). Luego de la inmunización, se administró a los monos por ruta intravenosa TIM3.18.IgG1.3 en dosis de 0 (vehículo), 0.5, 10, o 25 mg/kg (N = 3/grupo; ambos sexos). Las muestras de suero se recolectaron durante hasta 42 días para la evaluación de farmacocinética (PK) y anticuerpo contra fármaco (ADA), y las muestras de sangre se recolectaron durante hasta 42 días para evaluar la ocupación del receptor. Las muestras de suero adicionales se reservaron para otros criterios de valoración

exploratorios incluyendo niveles de TIM-3 soluble.

AUC_{0-168h} fue proporcional a la dosis de 0.5 a 25 mg/kg. TIM3.18.IgG1.3 demostró un T1/2 de aproximadamente 2 semanas y depuración en suero total de 0.18 ml/h/kg. El volumen de distribución en el estado estable varió de 68 a 84 ml/kg, lo que sugiere que TIM3.18.IgG1.3 reside predominantemente en el espacio extracelular (Tabla 6).

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de TIM3.18.IgG1.3 después de la administración IV en Mono cinomólogo

Estudio	Número de Mono	Dosis (mg/kg)	$AUC_{(0-INF)}$ (μM × h)	$T_{1/2}$ (h)	CLT (mlh/kg)	Vss (ml/kg)
	3	0.5	NC	NC	NC	NC
DT16095	3	10	358 ± 90*	337 ± 91	0.19 ± 0.047	84 ± 3.8
	3	25	1076 ± 324	321 ± 104	0.17 ± 0.053	68 ± 7.4

* AUC extrapolada excedió el límite de 20% y varió de 21 % a 55 %.

En función de PK en Mono cinomólogo y escala alométrica, la depuración humana en suero total prevista fue 0.10 ml/h/kg y Vss de 88 ml/kg. Como resultado, la semivida humana prevista fue de aproximadamente 26 días.

Ejemplo 20: El ensayo de liberación de citocina preliminar

Para determinar si el tratamiento con TIM3.18.IgG1.3 presenta un riesgo de síndrome de liberación de citocina, se incubó sangre de 16 donantes humanos con 20 □g/ml de TIM3.18.IgG1.3 o controles positivos en solución.

Para cada donante, se examinó un panel de 75 citocinas y quimiocinas en suero. No se observó evidencia de liberación mejorada de quimiocinas o citocinas derivadas de linfocitos T, lo que sugiere un riesgo bajo de liberación de citocina. En ensayos de sangre de algunos donantes, se observó un incremento de IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α, y G-CSF, consistente con la evidencia presentada anteriormente de que el bloqueo de TIM-3 aumenta la producción de citocinas derivadas de macrófagos o monocitos.

Ejemplo 21: TIM3.18.IgG1.3 no causa internalización o regulación descendente en el receptor

Para determinar si 13A3 regula de manera descendente o internaliza TIM3 humana en la membrana celular cuando se une a esta, se realizó el estudio de inactivación fluorescente que se muestra en la Figura 37. Luego de un tratamiento de 3 horas, los resultados, que se muestran en la Figura 38, indican que ni los anticuerpos 13A3 ni las variantes de D101E o N60Q generaron acumulación dependiente de la dosis del anticuerpo TIM3 intracelular en linfocitos T CD8+ activados del donante, lo que sugiere que el anticuerpo no se internaliza.

Para determinar la regulación descendente potencial, los linfocitos T CD8+ activados del donante se incubaron durante 2 horas en presencia de distintas cantidades de 13A3, 13A3.D101.Ig1.1f, 13A3.D101E/N60Q.IgG1.1f

o un anticuerpo de control o ningún anticuerpo, y se determinó la cantidad de TIM3 en la superficie celular. Los resultados indicaron que la incubación con los anticuerpos anti-TIM3 no reguló de manera descendente a TIM3 en la superficie celular.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un anticuerpo aislado (por ejemplo, anticuerpo humano), o una porción de unión al antígeno del mismo, caracterizado porque se une a la proteína 3 que contiene el dominio de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T (TIM3) humana y presenta las siguientes propiedades:

(a) se une a TIM3 humana soluble;

(b) se une a TIM3 humana unida a la membrana;

(c) induce o mejora la activación de linfocitos T; y opcionalmente:

(d) se une a TIM3 de mono cinomólogo soluble; y

(e) se une a TIM3 de mono cinomólogo de membrana.

2. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque estimula una respuesta inmunitaria antitumoral.

3. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque estimula una respuesta inmunitaria de linfocitos T específica del antígeno.

4. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, caracterizado porque aumenta la producción de IFN-γ en linfocitos T que expresan TIM3.

5. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque aumenta la proliferación de linfocitos T.

6. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque no se une a receptores Fc, o en donde el anticuerpo no tiene función efectora.

7. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se une a TIM3 humana soluble con una K_D de 10 nM o menos, como se mide mediante Biacore.

8. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se une a TIM3 de mono cinomólogo soluble con una K_D 100 nM o menos, como se mide mediante Biacore.

9. El anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque es un anticuerpo antagonista que inhibe la señalización celular

negativa (por ejemplo, linfocito T) mediante TIM3.

10. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se une a TIM3 humana unida a la membrana con una EC_{50} de 0.1 o 1 µg/ml o menos, como se mide mediante citometría de flujo.

11. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se une a TIM3 humana unida a la membrana con una K_D de 1 nM o menos, como se mide mediante análisis de Scatchard.

12. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se une a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana con una EC_{50} de 1 µg/ml o menos, como se mide mediante citometría de flujo, o en donde el anticuerpo se une a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana con K_D de 1 nM o menos, como se mide mediante análisis de Scatchard.

13. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada y CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera, en donde CDR3 de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que

consiste en: SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 128 o SEQ ID NO: 129.

14. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la CDR1 de la cadena ligera comprende X1, X2, X3, X4, Y, X5 y X6, y en donde X1 es S o ninguno, X2 es R o ninguno, X3 es S, R o D, X4 es Y o H, X5 es W o M, y X6 es G, N, S o H.

15. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 13 o 14, caracterizado porque la CDR1 de la cadena pesada comprende X1, Y, Y, M y X2, y en donde X1 es S o D, y X2 es H o S.

16. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 13 o 14, caracterizado porque la CDR1 de la cadena pesada comprende R, X1, Y, W y X2, y en donde X1 es H o Y, y X2 es N o S.

17. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque la CDR2 de la cadena pesada comprende X1, I, X2, X3, X4, G, X5, X6, X7, X8, Y, X9, X10, X11, X12, X13 y X14, y en donde X1 es S, Y, I o F, X2 es Y, H, N o S, X3 es Y, P, G, T o S, X4 es S, T, R o

G, X5 es F, S o D, X6 es S, T o I, X7 es I o ninguno, X8 es Y, N o I, X9 es N, Q, S o A, X10 es P, S, Q o D, X11 es S o K, X12 es L, F o V, X13 es K o Q, y X14 es S o G.

18. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, caracterizado porque la CDR2 de la cadena pesada comprende Y, I, H, Y, X1, G, S, T, N, Y, N, X2, S, L, K y S, y en donde X1 es S o T, y X2 es S o P.

19. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, caracterizado porque la CDR2 de la cadena pesada comprende F, I, S, X1, X2, G, S, X3, I, Y, Y, A, D, S, V, K y G, y en donde X1 es G, T o S, X2 es G o S, y X3 es T o I.

20. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, caracterizado porque la CDR2 de la cadena pesada comprende I, I, N, P, R, G, D, S, I, I, Y, A, Q, K, F, Q y G.

21. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, caracterizado porque la CDR1 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 65.

22. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 13 a 21, caracterizado porque la CDR2 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 67.

23. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22, caracterizado porque la CDR3 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70 o SEQ ID NO: 71.

24. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada y CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera, en donde

(a) la CDR1 de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 44; y SEQ ID NO: 45;

(b) la CDR2 de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 47; SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; SEQ ID NO: 50; SEQ ID NO: 51; SEQ ID NO: 52; SEQ ID NO: 122; SEQ ID NO: 123; SEQ ID NO: 124 y SEQ ID NO: 125;

(c) la CDR3 de la cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 54; SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; SEQ ID NO: 57; SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; SEQ ID NO: 126; SEQ ID NO: 127; SEQ ID NO:128 y SEQ ID NO: 129;

(d) la CDR1 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 65;

(e) la CDR2 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 67; y

(f) la CDR3 de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70 o SEQ ID NO: 71.

25. Un anticuerpo aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, que se une a TIM3 humana, caracterizado porque comprende:

(a1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a3) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 123, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a4) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de

la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 124, 53, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a5) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a6) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 127, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a7) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 128, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a8) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 46, 129, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a9) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de

la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 128, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(a10) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 41, 122, 126, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 68, respectivamente;

(b1) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 42, 47, 54, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(b2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 42, 125, 54, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(c) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 43, 48 y 55, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente;

(d) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la

cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 44, 49 y 56, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 68, respectivamente;

(e) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente;

(f) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 71, respectivamente;

(g1) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 65, 67 y 70, respectivamente;

(g2) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 71, respectivamente;

(g3) las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de

la cadena pesada comprenden la SEQ ID NO: 45, 50, 57, respectivamente, y las CDR1, CDR2 y CDR3 de la región variable de la cadena ligera comprenden la SEQ ID NO: 64, 66, 69, respectivamente;

(h) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 51 y 58, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 68, respectivamente;

(i) las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 52 y 59, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente.

26. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 41, 46 y 53, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 68, respectivamente.

27. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 42, 47

y 54, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente.

28. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 43, 48 y 55, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente.

29. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 44, 49 y 56, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 68, respectivamente.

30. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente.

31. El anticuerpo, o la porción de unión al

antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 71, respectivamente.

32. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 50 y 57, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 65, 67 y 70, respectivamente.

33. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 51 y 58, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 68, respectivamente.

34. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada que comprenden la SEQ ID NO: 45, 52 y 59, respectivamente, y/o las secuencias de CDR1, CDR2 y

CDR3 de la cadena ligera que comprenden la SEQ ID NO: 64, 66 y 69, respectivamente.

35. Un anticuerpo aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, caracterizado porque se une a TIM3 humana y comprende regiones variables de las cadenas ligera y pesada, en donde la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 9 7 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121 y 364.

36. Un anticuerpo aislado, o la porción de unión al antígeno del mismo, caracterizado porque se une a TIM3 humana y comprende regiones variables de las cadenas ligera y pesada, en donde la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 9 7 %, al menos aproximadamente 98 %, al menos aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos

seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 60, 61, 62 y 63.

37. Un anticuerpo aislado, o una porción de unión al antígeno del mismo, caracterizado porque se une a TIM3 humana y compite de manera cruzada para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo de referencia que comprende VH y VL, en donde VH y VL se seleccionan del grupo que consiste en:

(a) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 34 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(b) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 35 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(c) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 36 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(d) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 37 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(e) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que

comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(f) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 62;

(g) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 63;

(h) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 39 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 40 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61.

(j) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 121 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 63, respectivamente;

(k) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 120 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 61,

respectivamente;

(l) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 112 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(m) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 113 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(n) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 114 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(o) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 115 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(p) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 116 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(q) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 117 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(r) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 118 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(s) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 119 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente; y

(t) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 364 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente.

38. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque se une a TIM3 en el mismo epítopo que el anticuerpo de referencia, como se determinó, por ejemplo, mediante uno o más de los métodos proporcionados en la presente.

39. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 37 o 38, caracterizado poque comprende una VH y una VL, seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 34 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ

ID NO: 60;

(b) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 35 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(c) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 36 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(d) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 37 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(e) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(f) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 62;

(g) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 63;

(h) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 39 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60;

(i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 40 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61;

(j) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 121 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 63, respectivamente;

(k) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 120 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 61, respectivamente;

(l) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 112 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(m) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 113 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(n) una VH que comprende la secuencia de

aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 114 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(o) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 115 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(p) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 116 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(q) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 117 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(r) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 118 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente;

(s) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 119 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente; y

(t) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 364 y una VL que

comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en 60, respectivamente.

40. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 37 o 38, caracterizado porque comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 119 y SEQ ID NO: 364 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60.

41. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 37 o 38, caracterizado porque comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 35 o SEQ ID NO: 120 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61.

42. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 37 o 38, caracterizado porque comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 36 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61.

43. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones

37 o 38, caracterizado porque comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 37 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60.

44. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 37 o 38, caracterizado porque comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 38 o SEQ ID NO: 121 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63 o SEQ ID NO: 62.

45. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 37 o 38, caracterizado porque comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 39 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 60.

46. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con las reivindicaciones 37 o 38, caracterizado porque comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 40 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 61.

47. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 o una variante de las mismas.

48. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.

49. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque el anticuerpo comprende un Fc de IgG1 no efector.

50. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, comprende un Fc de IgG1 no efector que comprende las siguientes mutaciones: L234A, L235E, G237A y, opcionalmente, A330S y P331S.

51. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende una región constante de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 263-266.

52. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-51, caracterizado porque el anticuerpo, o

la porción de unión al antígeno del mismo, es un anticuerpo humano o humanizado.

53. El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-52, caracterizado porque el anticuerpo comprende:

(a1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 301 (o 302) y 29, respectivamente;

(a2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 1 (o 8) y 29, respectivamente;

(a3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 15 (o 22) y 29, respectivamente;

(a4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 303 (o 304) y 29, respectivamente;

(a5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 72 (o 82) y 29, respectivamente;

(a6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 92 (o 102) y 29, respectivamente;

(a7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 305 (o 306) y 29, respectivamente;

(a8) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 73 (o 83) y 29, respectivamente;

(a9) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 93 (o 103) y 29, respectivamente;

(a10) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 307 (o 308) y 29, respectivamente;

(a11) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 74 (o 84) y 29, respectivamente;

(a12) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 94 (o 104) y 29, respectivamente;

(a13) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 309 (o 310) y 29, respectivamente;

(a14) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 75 (o 85) y 29, respectivamente;

(a15) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 95 (o 105) y 29, respectivamente;

(a16) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 311 (o 312) y 29, respectivamente;

(a17) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 76 (o 86) y 29, respectivamente;

(a18) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 96 (o 106) y 29, respectivamente;

(a19) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 313 (o 314) y 29, respectivamente;

(a20) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 77 (o 87) y 29, respectivamente;

(a21) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 97 (o 107) y 29, respectivamente;

(a22) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 315 (o 316) y 29, respectivamente;

(a23) secuencias de las cadenas ligera y pesada que

comprenden la SEQ ID NO: 78 (o 88) y 29, respectivamente;

(a24) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 98 (o 108) y 29, respectivamente;

(a25) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 317 (o 318) y 29, respectivamente;

(a26) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 79 (o 89) y 29, respectivamente;

(a27) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 99 (o 109) y 29, respectivamente;

(a28) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 319 (o 320) y 29, respectivamente;

(a29) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 349 (o 350) y 29, respectivamente;

(a30) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 351 (o 352) y 29, respectivamente;

(a31) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 353 (o 354) y 29, respectivamente;

(b1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 321 (o 322) y 30, respectivamente;

(b2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 2 (o 9) y 30, respectivamente;

(b3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 16 (o 23) y 30, respectivamente;

(b4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 323 (o 324) y 30, respectivamente;

(b5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 80 (o 90) y 30, respectivamente;

(b6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 100 (o 110) y 30, respectivamente;

(b7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 325 (o 326) y 30, respectivamente;

(c1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 327 (o 328) y 30, respectivamente;

(c2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 3 (o 10) y 30, respectivamente;

(c3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 17 (o 24) y 30, respectivamente;

(c4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 329 (o 330) y 30, respectivamente;

(d1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 331 (o 332) y 29, respectivamente;

(d2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 4 (o 11) y 29, respectivamente;

(d3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 18 (o 25) y 29, respectivamente;

(d4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 333 (o 334) y 29, respectivamente;

(e1.1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 32, respectivamente;

(e1.2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 33, respectivamente;

(e1.3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 335 (o 336) y 31, respectivamente;

(e2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 5 (o 12) y 33, respectivamente;

(e3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 19 (o 26) y 33, respectivamente;

(e4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 337 (o 338) y 33, respectivamente;

(e5) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 81 (o 91) y 33, respectivamente;

(e6) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 101 (o 111) y 33, respectivamente;

(e7) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 339 (o 340) y 33, respectivamente;

(f1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 341 (o 342) y 29, respectivamente;

(f2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 6 (o 13) y 29, respectivamente;

(f3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 20 (o 27) y 29, respectivamente;

(f4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que

comprenden la SEQ ID NO: 343 (o 344) y 29, respectivamente;

(g1) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 345 (o 346) y 29, respectivamente;

(g2) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 7 (o 43) y 30, respectivamente;

(g3) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 21 (o 28) y 30, respectivamente; o

(g4) secuencias de las cadenas ligera y pesada que comprenden la SEQ ID NO: 347 (o 348) y 30, respectivamente;

en donde el anticuerpo se une específicamente a TIM3 humana.

54. El anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-53, caracterizado porque tiene una o más de las siguientes propiedades:

(1) unión a TIM3 humana soluble, por ejemplo, con una K_D de 10 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore;

(2) unión a TIM3 de mono cinomólogo soluble, por ejemplo, con una K_D de 100 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 100 nM), por ejemplo, como se mide mediante Biacore;

(3) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 1 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 1 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo;

(4) unión a TIM3 humana unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard;

(5) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una EC_{50} de 20 ug/ml o menos (por ejemplo, 0.01 ug/ml a 20 ug/ml), por ejemplo, como se mide mediante citometría de flujo;

(6) unión a TIM3 de mono cinomólogo unida a la membrana, por ejemplo, con una K_D de 1 nM o menos (por ejemplo, 0.01 nM a 10 nM), por ejemplo, como se mide mediante análisis de Scatchard;

(7) inducción o mejora de la activación de linfocitos T (por ejemplo, mediante bloqueo o reducción del efecto inhibidor de TIM3), como se demuestra mediante (i) el aumento de la producción de IFN-γ en linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL) y/o (ii) la mejora en la proliferación de linfocitos T que expresan TIM3 (por ejemplo, linfocitos Th1 o TIL);

(8) estimulación de la proliferación de los linfocitos T en un ensayo de reacción mixta de linfocitos (MLR);

(9) inhibición de la unión de fosfatidilserina a TIM3, por ejemplo, como se mide mediante el ensayo de bloqueo “en serie” de PS-hTIM3;

(10) falta de internalización o regulación descendente de TIM3 en la superficie celular cuando se unen a TIM3 en las células;

(11) unión a una de las siguientes regiones del dominio extracelular de TIM3 humana (SEQ ID NO: 290): (a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296); (b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298); (c) CPVFECG y RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 296 y 298, respectivamente); y (d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297);

(12) unión reducida a TIM3 humana, en donde uno o más de los aminoácidos L48, C58, P59, V60, F61, E62, C63, G64, W78, S80, R81, W83, L84, G86, D87, R89, D104, R111, Q113, G116, M118 y D120 (como se numeran en la SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre;

(13) competencia en cualquier dirección o en ambas direcciones para unirse a TIM3 humana con un anticuerpo que comprende los dominios VH y VL de cualquiera de 13A3, 3G4, 17C3, 17C8, 9F6, 8B9, 8C4 o TIM3.7, TIM3.8, TIM3.10, TIM3.11, TIM3.12, TIM3.13, TIM3.14, TIM3.15, TIM3.16, TIM3.17 y TIM3.18;

(14) unión a las regiones de TIM3 humana ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367) y ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368), según se determina mediante HDX-MS.

(15) interacción de las regiones variables de las cadenas pesada y/o ligera con al menos 5, 10, 15, 20 o todos

los siguientes aminoácidos de TIM3 humana: P50, V51, C52, P59, V60, F61, E62, C63, G64, N65, V66, V67, L68, R69, D71, E72, D74, R111, Q113, G116, I117, M118, D120 y, opcionalmente, T70 y/o I112, según se determina mediante cristalografía de rayos X; (por ejemplo, descrito en los Ejemplos; numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)); y/o

(16) (a) unión reducida a TIM3 humana, en donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 de los aminoácidos C58, P59, F61, E62, C63, R111, D120 y, opcionalmente, D104 y Q113 (numeración de conformidad con SEQ ID NO: 286 (Figura 20)) se sustituyen con otro aminoácido, con respecto a la unión a TIM3 humana de tipo silvestre; (b) unión a ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367), ^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL127 (SEQ ID NO: 368) y ^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373), según se determina mediante HDX-MS, como se describe en los Ejemplos; y/o (c) competencia o bloqueo cruzado con la unión a TIM3 humana de 13A3 o TIM3.18.IgG1.3.

55. Una molécula biespecífica, caracterizada porque comprende el anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores unida a una molécula que tiene una segunda especificidad de unión.

56. Un ácido nucleico caracterizado porque codifica la región variable de la cadena pesada y/o ligera del anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo,

de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-54.

57. Un vector de expresión caracterizado porque comprende la molécula del ácido nucleico de conformidad con la reivindicación 56.

58. Una célula caracterizada porque es transformada con un vector de expresión de conformidad con la reivindicación 57.

59. Un inmunoconjugado, caracterizado porque comprende el anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-54 unido a un agente.

60. Una composición caracterizada porque comprende el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y 59, y un portador.

61. Un kit caracterizado porque comprende el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, o la molécula biespecífica o el inmunoconjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y 59 e instrucciones de uso.

62. Un método para preparar un anticuerpo anti-TIM3, o la porción de unión al antígeno del mismo, caracterizado porque comprende expresar el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, en la célula de conformidad con la reivindicación 58 y aislar el anticuerpo,

o la porción de unión al antígeno del mismo, de la célula.

63. Un método para estimular una respuesta de linfocitos T específica contra el antígeno, caracterizado porque comprende poner en contacto el linfocito T con el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y 59, de modo que se estimule una respuesta de linfocitos T específica contra el antígeno.

64. Un método para activar o coestimular un linfocito T efector, caracterizado porque comprende poner en contacto un linfocito T efector con un anticuerpo anti-TIM3, o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y 59 y CD3, en donde el linfocito T efector es activado o coestimulado.

65. Un método para aumentar la producción de IFN-γ en un linfocito T, caracterizado porque comprende poner en contacto el linfocito T con una cantidad efectiva del anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y 59.

66. Un método para aumentar la proliferación de linfocitos T, caracterizado porque comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva del anticuerpo,

o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y 59.

67. Un método para aumentar la producción de IFN-γ en linfocitos T en un sujeto, caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva del anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y 59, para aumentar la producción de IFN-γ a partir de los linfocitos T.

68. Un método para estimular la actividad de TIL en un sujeto, caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-TIM3 de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-54.

69. Un método para estimular una respuesta inmunitaria en un sujeto; caracterizado porque comprende administrar al sujeto el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y 59, de modo que se estimule una respuesta inmunitaria en el sujeto.

70. El método de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque el sujeto tiene un tumor, y se estimula una respuesta inmunitaria contra el tumor.

71. Un método para inhibir el crecimiento de tumores o reducir el tamaño de tumores en un sujeto, caracterizado porque comprende administrar al sujeto el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y 59, de modo que se inhiba el crecimiento del tumor en el sujeto.

72. Un método para tratar el cáncer, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, la molécula biespecífica o el inmunoconjugado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-55 y 59 para tratar el cáncer.

73. El método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero/cuello uterino, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de células germinales, cáncer óseo, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, cáncer de piel, neoplasma del sistema nervioso central, linfoma, leucemia, mieloma, sarcoma o cáncer

relacionado con un virus.

74. El método de conformidad con las reivindicaciones 72 o 73, caracterizado porque el cáncer es cáncer metastásico, cáncer resistente o cáncer recurrente.

75. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 67-74, caracterizado porque también comprende administrar uno o más agentes terapéuticos adicionales.

76. El método de conformidad con la reivindicación 75, caracterizado porque el tratamiento adicional es un anticuerpo anti-PD-l, un anticuerpo anti-LAG-3, un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-GITR o un anticuerpo anti-PD-L1.

77. Un método para detectar la presencia de la proteína 3 que contiene el dominio de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T (TIM3) en una muestra, caracterizado porque comprende poner en contacto la muestra con el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en condiciones que permitan la formación de un complejo entre el anticuerpo, o la porción de unión al antígeno del mismo, y TIM3, y detectar la formación de un complejo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a anticuerpos, o porciones de unión al antígeno de los mismos, que se unen a la proteína 3 que contiene el dominio de mucina e inmunoglobulina de linfocitos T (TIM3). También se proporcionan usos de estos anticuerpos, o porciones de unión al antígeno de los mismos, en aplicaciones terapéuticas, tales como el tratamiento del cáncer. También se proporcionan células que producen los anticuerpos, o porciones de unión al antígeno de los mismos, polinucleótidos que codifican las regiones de las cadenas pesada y/o ligera de los anticuerpos, o porciones de unión al antígeno de los mismos, y vectores que comprenden los polinucleótidos que codifican las regiones de las cadenas pesada y/o ligera de los anticuerpos, o porciones de unión al antígeno de los mismos.