POLIPÉPTIDOS DE UNIÓN A CD3

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud provisional de patente estadounidense n.° 62/221,190 presentada el 21 de septiembre de 2015. El contenido de esta solicitud se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

DESCRIPCIÓN DEL ARCHIVO DE TEXTO PRESENTADO DE FORMA ELECTRÓNICA

[0002] El contenido del archivo de texto presentado electrónicamente con la presente se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad: Copia digital del Listado de Secuencias (nombre del archivo: APVO_052_01WO_SeqList_ST25.txt, fecha de registro: 21 de septiembre de 2016, tamaño del archivo 544 kilobytes).

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

[0003] La presente descripción hace referencia a moléculas que se unen específicamente a CD3, que pueden tener al menos un dominio de unión a CD3 humanizado. Un agente terapéutico proteico que se une a CD3 puede ser un agente terapéutico proteico o un agente terapéutico proteico multiespecífico. Un agente terapéutico proteico multiespecífico puede unirse tanto a un antígeno tumoral como a subunidades de CD3 del complejo receptor de linfocitos T de los linfocitos T para inducir la citotoxicidad, activación y proliferación de linfocitos T dependiente del objetivo.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

[0004] Se ha propuesto el direccionamiento del complejo receptor

de linfocitos T (TCR, por sus siglas en inglés) en los linfocitos T humanos con anticuerpos contra CD3 para el tratamiento de la enfermedad autoinmunitaria y trastornos relacionados, tal como para el tratamiento del rechazo de aloinjertos de órganos. Además de los agentes terapéuticos monoespecíficos que se dirigen a CD3, los polipéptidos multiespecíficos que se unen de manera selectiva tanto a linfocitos T como a células tumorales podrían ofrecer un mecanismo para redireccionar la citotoxicidad de los linfocitos T hacia las células tumorales. Dichos polipéptidos multiespecíficos pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer.

[0005] El uso clínico de algunos anticuerpos contra CD3 se ha visto impedido por efectos secundarios graves. Por ejemplo, OKT3, un anticuerpo monoclonal de ratón específico para el CD3 humano, indujo la proliferación de linfocitos T y la producción de citocina in vitro y llevó a una liberación a gran escala de citocina *in vivo* (Hirsch et ál. (1989) J. Immunol 142: 737-43). A su vez, la liberación de citocina (también denominada “tormenta de citocinas”) llevó a un síndrome “similar a la gripe”, caracterizado por fiebre, escalofríos, cefaleas, náuseas, vómitos, diarrea, dificultad respiratoria, meningitis séptica e hipotensión (Chatenoud (2003) Nature Reviews 3:123-132).

[0006] Son necesarias moléculas de unión a CD3 que tengan una mejor estabilidad térmica con un perfil de fabricación favorable y menores efectos secundarios.

COMPENDIO DE LA DESCRIPCIÓN

[0007] La descripción abarca dominios de unión a CD3 y polipéptidos que poseen un perfil de fabricación favorable. Los polipéptidos que comprenden dominios de unión a CD3 descritos en la

presente pueden ser térmicamente estables. En algunos casos, un polipéptido posee una mejor estabilidad térmica en comparación con otro polipéptido de unión a CD3. Los polipéptidos y dominios de unión a CD3 descritos en la presente pueden tener efectos secundarios reducidos (por ejemplo, pueden llevar a la liberación de niveles bajos de citocinas al administrarse a un sujeto).

[0008] En determinadas modalidades, la descripción hace referencia a un dominio de unión a CD3 que se une específicamente al CD3 humano y que comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina; donde la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es (a) al menos alrededor de 93 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:88; o (b) al menos alrededor de 94 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:89; y donde la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 82 % idéntica, al menos alrededor de 85 % idéntica, al menos alrededor de 87 % idéntica, al menos alrededor de 90 % idéntica, al menos alrededor de 92 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:86. Un dominio de unión a CD3 puede comprender una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 87 % idéntica, al menos alrededor de 90 % idéntica, al menos alrededor de 92 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 %

idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:83 o la SEQ ID NO: 84. Un dominio de unión a CD3 puede comprender la SEQ ID NO:83 o la SEQ ID NO:84.

[0009] En una modalidad, un dominio de unión a CD3 comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos LCDR1 de la SEQ ID NO:94, una secuencia de aminoácidos LCDR2 de la SEQ ID NO:95 y una secuencia de aminoácidos LCDR3 de la SEQ ID NO:96, y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos HCDR1 de la SEQ ID NO:91, una secuencia de aminoácidos HCDR2 de la SEQ ID NO:92 y una secuencia de aminoácidos HCDR3 de la SEQ ID NO:93. En otra modalidad, un dominio de unión a CD3 comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos LCDR1 de la SEQ ID NO:202, una secuencia de aminoácidos LCDR2 de la SEQ ID NO:203 y una secuencia de aminoácidos LCDR3 de la SEQ ID NO:204, y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos HCDR1 de la SEQ ID NO:199, una secuencia de aminoácidos HCDR2 de la SEQ ID NO:200 y una secuencia de aminoácidos HCDR3 de la SEQ ID NO:201.

[0010] En determinados aspectos, un dominio de unión a CD3 puede comprender una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprenden regiones marco y al menos una de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina puede ser humanizada. En una modalidad, una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende regiones marco basadas en la secuencia de aminoácidos de la línea germinal de IGKV3D-20*1 humana. En otra modalidad, una región

variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende regiones marco basadas en la secuencia de aminoácidos de la línea germinal de IGHV1-69*02 humana.

[0011] En algunas modalidades, el residuo de aminoácido de la posición 52 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 es arginina y/o el residuo de aminoácido de la posición 53 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 es triptófano. El residuo de aminoácido de la posición 27 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 puede ser tirosina. En algunas modalidades, un dominio de unión a CD3 comprende uno o más de los siguientes: (a) el residuo de aminoácido de la posición 9 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es prolina; (b) el residuo de aminoácido de la posición 53 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es isoleucina; y (c) el residuo de aminoácido de la posición 21 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina es metionina. El residuo de aminoácido de la posición 87 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 puede ser tirosina. El residuo de aminoácido de la posición 86 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 puede ser ácido aspártico. En una modalidad, el residuo de aminoácido de la posición 86 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 es ácido aspártico y

el residuo de aminoácido de la posición 87 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 es tirosina.

[0012] La descripción abarca un dominio de unión a CD3 que es un fragmento variable de cadena simple (scFv). En algunos aspectos, un scFv comprende un enlazador entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera. En una modalidad, un enlazador entre la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:148). En algunas modalidades, la región variable de cadena pesada de un scFv se encuentra en el extremo amino con respecto a la región variable de cadena ligera del scFv. En otras modalidades, la región variable de cadena ligera de un scFv se encuentra en el extremo amino con respecto a la región variable de cadena pesada del scFv.

[0013] La descripción abarca un dominio de unión a CD3 que posee una estabilidad térmica que es al menos alrededor de 10 % mayor en comparación con la estabilidad térmica de un dominio de unión a CD3 que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:90 y una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:87. El punto medio de transición térmica (Tm) de un dominio de unión a CD3 puede aumentar al menos alrededor de 3°C, al menos alrededor de 4°C, al menos alrededor de 5°C o al menos alrededor de 6°C y hasta alrededor de 20°C en comparación con el Tm de un dominio de unión a CD3 que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:90 y una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:87. El punto medio de transición térmica de un dominio de unión a CD3 puede ser de al menos alrededor de 54°C, al menos alrededor de 55°C, al menos alrededor de 56°C o al menos alrededor de 57°C y hasta alrededor de

72°C. La estabilidad térmica del punto medio de transición térmica de un dominio de unión a CD3 puede medirse a través de calorimetría diferencial de barrido o fluorimetría diferencial de barrido.

[0014] Un dominio de unión a CD3 descrito en la presente puede tener una estabilidad de almacenamiento que aumenta al menos alrededor de 5 %, al menos alrededor de 10 %, al menos alrededor de 20 %, al menos alrededor de 30 %, al menos alrededor de 40 %, al menos alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 % y hasta alrededor de 100 % en comparación con la estabilidad de almacenamiento de un dominio de unión a CD3 que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:90 y una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:87. La estabilidad de almacenamiento puede medirse luego de que un dominio de unión a CD3 se almacene en PBS a alrededor de 25°C. En una modalidad, un dominio de unión a CD3 es estable al almacenarse en PBS a alrededor de 25°C durante al menos alrededor de 6 días, al menos alrededor de 10 días o al menos alrededor de 13 días y hasta alrededor de 90 días.

[0015] En algunos aspectos, un dominio de unión a CD3 descrito en la presente posee un nivel de agregados de alto peso molecular producidos durante la expresión recombinante que es al menos alrededor de 5 %, al menos alrededor de 10 %, al menos alrededor de 20 % menor, al menos alrededor de 30 % menor y hasta alrededor de 50 % menor en comparación con el nivel de agregados de alto peso molecular producidos durante la expresión recombinante de un dominio de unión a CD3 que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:90 y una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:87.

[0016] La descripción también hace referencia a un dominio de unión a CD3 que se una al CD3 humano con una EC50 de alrededor de 10 nM o menor. En algunas modalidades, un dominio de unión a CD3 de la descripción también puede unirse específicamente al CD3 de cynomolgus. Por ejemplo, un dominio de unión a CD3 puede unirse al CD3 de cynomolgus con una EC50 de alrededor de 30 nM o menor.

[0017] La descripción abarca un dominio de unión a CD3 que se une específicamente al CD3 humano y que comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina, donde (a) la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos LCDR1 de la SEQ ID NO:94, una secuencia de aminoácidos LCDR2 de la SEQ ID NO:95 y una secuencia de aminoácidos LCDR3 de la SEQ ID NO:96, y donde la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos HCDR1 de la SEQ ID NO:91, una secuencia de aminoácidos HCDR2 de la SEQ ID NO:92 y una secuencia de aminoácidos HCDR3 de la SEQ ID NO:93; o (b) la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos LCDR1 de la SEQ ID NO:202, una secuencia de aminoácidos LCDR2 de la SEQ ID NO:203 y una secuencia de aminoácidos LCDR3 de la SEQ ID NO:204, y donde la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos HCDR1 de la SEQ ID NO:199, una secuencia de aminoácidos HCDR2 de la SEQ ID NO:200 y una secuencia de aminoácidos HCDR3 de la SEQ ID NO:201; y donde el dominio de unión a CD3 posee una o más de las propiedades descritas en la presente. Por ejemplo, (i) el punto medio de transición térmica del dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende el dominio de unión a CD3) es de al menos alrededor de 54°C, al menos alrededor de 55°C, al menos alrededor de 56°C o al menos alrededor de 57°C y hasta alrededor de 72°C; (ii) el dominio de unión a CD3 (o una proteína

que comprende el dominio de unión a CD3) es estable al almacenarse en PBS a alrededor de 25°C durante al menos alrededor de 6 días, al menos alrededor de 10 días o al menos alrededor de 13 días y hasta alrededor de 90 días; (iii) el dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende el dominio de unión a CD3) se une al CD3 humano con una EC50 de alrededor de 10 nM o menor; y (iv) el dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende el dominio de unión a CD3) se une a una CD3 de cynomolgus con una EC50 de alrededor de 30 nM o menor.

[0018] La descripción también hace referencia a un polipéptido de unión a CD3 que comprende cualquiera de los dominios de unión a CD3 descritos en la presente. En algunas variaciones, un polipéptido de unión a CD3 puede comprender una región constante de inmunoglobulina. Esta región constante de inmunoglobulina puede comprender los dominios CH2 y CH3 de inmunoglobulina de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 o IgD. En algunas modalidades, una región constante de inmunoglobulina comprende un dominio CH2 de IgG1 que comprende las sustituciones L234A, L235A, G237A y K322A, de acuerdo con el sistema de numeración EU. En determinadas modalidades, una región constante de inmunoglobulina comprende un dominio CH2 de IgG1 que comprende una o más de las sustituciones L234A, L235A, G237A y K322A, de acuerdo con el sistema de numeración EU. En algunas modalidades, un polipéptido de unión a CD3, cuando está unido a una proteína de CD3 de un linfocito T, no induce o induce una liberación de citocina mínimamente detectable de dicho linfocito T. En determinados aspectos, un polipéptido o proteína de unión a CD3 presenta una menor liberación de citocina en un paciente en comparación con la citocina liberada cuando se administra a un paciente el anticuerpo contra CD3 OKT3. En algunos casos, un polipéptido de unión a CD3 puede inducir la activación de linfocitos T o la proliferación de linfocitos T.

[0019] En determinados aspectos, un polipéptido de unión a CD3 comprende además un segundo dominio de unión. El segundo dominio de unión puede ser un fragmento variable de cadena simple (scFv). En algunas modalidades, el segundo dominio de unión se une a un antígeno asociado a un tumor o interactúa con este (por ejemplo, PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, antígeno de glicoproteína A33 (gpA33) o CEA).

[0020] La descripción abarca además un polipéptido de unión a CD3 que comprende: (i) un dominio de unión a CD3 y (ii) un segundo dominio de unión. En algunas modalidades, un polipéptido de unión a CD3 comprende, en el orden de extremo amino al extremo carboxilo, o en el orden de extremo carboxilo a extremo amino, (i) un dominio de unión a CD3, (ii) una región bisagra y (iii) una región constante de inmunoglobulina. En algunas modalidades, un polipéptido de unión a CD3 comprende, en el orden de extremo amino a extremo carboxilo, (i) un segundo dominio de unión, (ii) una región bisagra, (iii) una región constante de inmunoglobulina, (iv) un enlazador de extremo carboxilo y (v) un dominio de unión a CD3. En otras modalidades, un polipéptido de unión a CD3 comprende, en el orden de extremo carboxilo a extremo amino, (i) un segundo dominio de unión, (ii) una región bisagra, (iii) una región constante de inmunoglobulina, (iv) un enlazador de extremo amino y (v) un dominio de unión a CD3. En determinadas variaciones, el primer y/o segundo dominio de unión es un scFv. Los ejemplos no taxativos de los enlazadores del extremo carboxilo y del extremo amino incluyen enlazadores flexibles que comprenden repeticiones de glicina-serina (por ejemplo, (Gly_4Ser)) y enlazadores derivados de (i) una región de tallo de una lectina C de tipo II o (ii) una región bisagra de inmunoglobulina. En determinados aspectos, un enlazador del extremo carboxilo (o un enlazador del extremo amino) comprende o consiste

en la SEQ ID NO:196. En algunos aspectos, la descripción hace referencia a un polipéptido de unión a CD3 (por ejemplo, multiespecífico), donde (i) el dominio de unión a CD3 comprende (a) una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3, y (b) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3; y (ii) el segundo dominio de unión comprende (a) una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende LCDR1, LCDR2 y LCDR3, y (b) una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende HCDR1, HCDR2 y HCDR3.

[0021] La descripción abarca un polipéptido de unión a CD3 que induce la citotoxicidad de los linfocitos T redireccionada (RTCC, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, un polipéptido de unión a CD3 puede inducir la RTCC con una EC50 de alrededor de 30 pM o menor. En algunas modalidades, un polipéptido de unión a CD3 no presenta o presenta un nivel mínimo de actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) y/o actividad de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC, por sus siglas en inglés). En determinados aspectos, una actividad nula de ADCC y/o CDC se logra a través de mutaciones en la región bisagra y la región constante de Ig (por ejemplo, Fc).

[0022] Un polipéptido de unión a CD3 puede comprender además un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina. En algunas modalidades, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina comprende un dominio CH1 de inmunoglobulina o un dominio CL de inmunoglobulina. En algunos aspectos, un polipéptido de unión a CD3 es una proteína de unión a CD3 heterodimérica que comprende (i) una primera cadena de polipéptidos que comprende, en el orden del extremo amino al extremo carboxilo o del extremo carboxilo al extremo amino, (a) un dominio de unión a CD3 que se une

específicamente al CD3 humano, (b) una primera región bisagra, (c) una primera región constante de inmunoglobulina y (d) un primer dominio de heterodimerización de inmunoglobulina; y (ii) una segunda cadena de polipéptidos que comprende, en el orden del extremo amino al extremo carboxilo o del extremo carboxilo al extremo amino, (a') una segunda región bisagra, (b') una segunda región constante de inmunoglobulina y (c') un segundo dominio de heterodimerización de inmunoglobulina que es distinto del primer dominio de heterodimerización de inmunoglobulina del primer polipéptido de cadena simple, donde el primer y segundo dominios de heterodimerización de inmunoglobulina se asocian entre sí para formar un heterodímero. En una modalidad, el primer dominio de heterodimerización de inmunoglobulina comprende un dominio CH1 de inmunoglobulina y el segundo dominio de heterodimerización de inmunoglobulina comprende un dominio CL de inmunoglobulina, o donde el primer dominio de heterodimerización de inmunoglobulina comprende un dominio CL de inmunoglobulina y el segundo dominio de heterodimerización de inmunoglobulina comprende un dominio CH1 de inmunoglobulina. Al menos una de la primera y segunda región constante de inmunoglobulina puede comprender los dominios CH2 y CH3 de inmunoglobulina de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD o cualquier combinación de estos; un dominio CH3 de inmunoglobulina de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM o cualquier combinación de estas; o los dominios CH3 y CH4 de inmunoglobulina de IgE, IgM o una combinación de estos. En algunos aspectos, la segunda cadena de polipéptidos de una proteína de unión a CD3 heterodimérica puede comprender además un segundo dominio de unión. En determinadas modalidades, el segundo dominio de unión puede ser del extremo amino o del extremo carboxi con respecto a la segunda región bisagra.

[0023] En algunas variaciones, un polipéptido de unión a CD3 puede

ser una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena simple que comprende un dominio de unión a CD3 y un segundo dominio de unión, donde los dominios de unión se disponen en el orden VH CD3-VL CD3-VH del segundo dominio de unión-VL del segundo dominio de unión o VL CD3-VH CD3-VH del segundo dominio de unión-VL del segundo dominio de unión o VH del segundo dominio de unión-VL del segundo dominio de unión-VH CD3-VL CD3 o VH del segundo dominio de unión-VL del segundo dominio de unión-VL CD3-VH CD3.

[0024] La descripción también hace referencia a una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un dominio de unión a CD3 o un polipéptido de unión a CD3 descrito en la presente, o una parte de dicho polipéptido o dominio de unión a CD3. En algunos aspectos, la descripción abarca un vector de expresión que comprende un segmento de ácido nucleico que codifica un dominio de unión a CD3 o un polipéptido de unión a CD3 descrito en la presente, donde el segmento de ácido nucleico se une de manera operativa a secuencias reguladoras adecuadas para la expresión del segmento de ácido nucleico en una célula hospedadora. Se incluye en la descripción una célula hospedadora recombinante que comprende un vector de expresión.

[0025] La descripción abarca un vector de expresión que comprende una primera y segunda unidades de expresión, donde la primera y segunda unidades de expresión comprenden, respectivamente, un primer y segundo segmentos de ácido nucleico que codifican la primera y segunda cadenas de polipéptidos de un polipéptido de unión a CD3 heterodimérico, y donde el primer y segundo segmentos de ácido nucleico se unen operativamente a secuencias reguladoras adecuadas para la expresión de los segmentos de ácido nucleico en una célula hospedadora. Forma parte de la descripción una célula hospedadora recombinante que comprende un vector de expresión que

comprende una primera y segunda unidades de expresión.

[0026] La descripción hace referencia además a un método para producir un polipéptido de unión a CD3, donde el método comprende: cultivar una célula hospedadora recombinante que comprende un vector de expresión descrito en la presente en condiciones en las cuales se exprese el segmento de ácido nucleico, mediante lo cual se produce el polipéptido de unión a CD3. En algunas modalidades, un método para producir una proteína de unión a CD3 heterodimérica comprende: cultivar una célula hospedadora recombinante que comprende una primera y segunda unidades de expresión, donde la primera y segunda unidades de expresión comprenden, respectivamente, un primer y segundo segmentos de ácido nucleico que codifican la primera y segunda cadenas de polipéptidos de una proteína de unión a CD3 heterodimérica, donde el primer y segundo segmentos de ácido nucleico se unen operativamente a secuencias reguladoras adecuadas para la expresión de los segmentos de ácido nucleico en una célula hospedadora, y donde dicho cultivo se realiza en condiciones en las cuales se exprese el primer y segundo segmentos de ácido nucleico y las cadenas de polipéptidos codificadas se produzcan como la proteína de unión a CD3 heterodimérica. Estos métodos pueden comprender además recuperar el polipéptido de unión a CD3 o la proteína de unión a CD3 heterodimérica.

[0027] La descripción abarca una composición farmacéutica que comprende un polipéptido de unión a CD3 descrito en la presente y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La descripción también hace referencia a un método para inducir la citotoxicidad de los linfocitos T redireccionada (RTCC) contra una célula que expresa un antígeno asociado con un tumor, donde el método comprende: poner en contacto dicha célula que expresa el

antígeno relacionado con un tumor con un polipéptido de unión a CD3, donde dicho contacto se produce en condiciones en las que se induce la RTCC contra la célula que expresa el antígeno asociado con el tumor. Un aspecto de la descripción incluye un método para inhibir el crecimiento tumoral en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido de unión a CD3 o una composición farmacéutica descrita en la presente al sujeto. La descripción abarca un método para tratar un cáncer o un trastorno autoinmunitario en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido de unión a CD3 o una composición farmacéutica descrita en la presente al sujeto. Los ejemplos no taxativos de cáncer que pueden tratarse mediante los métodos y polipéptidos de unión a CD3 descritos en la presente incluyen cáncer de próstata, cáncer colorrectal, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer de glándulas salivales, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), melanoma, cáncer adrenal, linfoma de células del manto, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia linfoide B, neoplasia de células dendríticas plasmacitoides blástica (BPDCN, por sus siglas en inglés) y leucemia de células pilosas.

[0028] La descripción abarca un dominio de unión a CD3 que se une específicamente al CD3 humano y que comprende las SEQ ID NO: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60.

[0029] La descripción también hace referencia a una proteína de unión a CD3 que es un dímero de dos polipéptidos idénticos, donde

cada polipéptido es cualquiera de los polipéptidos de unión a CD3 descritos en la presente.

[0030] Estas y otras modalidades y/u otros aspectos de la descripción resultarán evidentes mediante referencia a la siguiente descripción detallada de la descripción y las figuras adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0031] **La Figura 1** (panel superior) es una gráfica que muestra los resultados de un estudio de citometría de flujo que mide la unión de las construcciones de dominio de unión a CD3 con respecto a linfocitos T Jurkat. Se muestra en el eje y la intensidad de fluorescencia promedio (MFI, por sus siglas en inglés) de las moléculas enlazadas en células vivas. Se muestra en el eje x la concentración (nM) de las construcciones de dominio de unión a CD3. La tabla (panel inferior) muestra los valores EC_{50} obtenidos de los datos de la gráfica.

[0032] **La Figura 2** (panel superior) es una gráfica que muestra los resultados de un estudio de citometría de flujo que mide la unión de las construcciones de dominio de unión a CD3 con respecto a un subclón de la línea celular T Jurkat con niveles mayores de expresión de CD3. Se muestra en el eje y la intensidad de fluorescencia promedio (MFI) de las moléculas enlazadas en células vivas. Se muestra en el eje x la concentración (nM) de las construcciones de dominio de unión a CD3. La tabla (panel inferior) muestra los valores EC_{50} obtenidos de los datos de la gráfica.

[0033] **La Figura 3** es una gráfica que muestra los resultados de un estudio de fluorimetría diferencial de barrido llevado a cabo con construcciones de dominio de unión a CD3. La figura también muestra

los valores de punto medio de transición térmica (Tm) obtenidos de los datos de la gráfica.

[0034] **La Figura 4** es una gráfica que muestra los resultados de un estudio de citometría de flujo que mide la unión de las construcciones de dominio de unión a CD3 con respecto a un subclón de la línea celular T Jurkat con niveles mayores de expresión de CD3. Se muestra en el eje y la intensidad de fluorescencia promedio (MFI) de las moléculas enlazadas en células vivas. Se muestra en el eje x la concentración (nM) de las construcciones de dominio de unión a CD3.

[0035] **La Figura 5** es una gráfica que muestra los resultados de un estudio de citometría de flujo que mide la unión de las construcciones de dominio de unión a CD3 con respecto a un subclón de la línea celular T Jurkat con niveles mayores de expresión de CD3. Se muestra en el eje y la intensidad de fluorescencia promedio (MFI) de las moléculas enlazadas en células vivas. Se muestra en el eje x la concentración (nM) de las construcciones de dominio de unión a CD3.

[0036] **La Figura 6** (panel superior) es una gráfica que muestra los resultados de un ensayo de liberación de cromo 51 que mide la eficacia de las construcciones biespecíficas anti-PSMA y anti-CD3 a una citotoxicidad de linfocitos T dependiente del objetivo de inducción con PBMC humanas en 4 horas contra células C4-2B. Se muestra en el eje y el porcentaje de lisis específica con respecto a un control de lisis total. Se muestra en el eje x la concentración (pM) de las construcciones de dominio de unión a CD3. La tabla (panel inferior) muestra los valores EC_{50} obtenidos de los datos de la gráfica.

[0037] **La Figura 7A** y **la Figura 7B** son gráficas que muestran los resultados de un estudio de citometría de flujo que mide la unión de las construcciones de dominio de unión a CD3 con respecto a linfocitos T de cynomolgus. Se muestra en el eje y de cada gráfica la intensidad de fluorescencia promedio (MFI) de las moléculas enlazadas en células vivas. Se muestra en el eje x de cada gráfica la concentración (nM) de las construcciones de dominio de unión a CD3.

[0038] **La Figura 8a** y **la Figura 8B** son gráficas que muestran los resultados de un ensayo de liberación de cromo 51 que mide la eficacia de las construcciones de dominio de unión a CD3 a una citotoxicidad de linfocitos T dependiente del objetivo de inducción con PBMC de cynomolgus en 4 horas contra células C4-2B. Se muestra en el eje y de cada gráfica el porcentaje de lisis específica con respecto a un control de lisis total. Se muestra en el eje x de cada gráfica la concentración (pM) de las construcciones de dominio de unión a CD3.

[0039] **La Figura 9** es una gráfica que muestra los resultados de un estudio de citometría de flujo que mide la unión de las construcciones biespecíficas anti-CD37 y anti-CD3 en linfocitos T de cynomolgus. Se muestra en el eje y la intensidad de fluorescencia promedio (MFI) de las moléculas enlazadas en células vivas. Se muestra en el eje x la concentración (nM) de las construcciones de dominio de unión a CD3. TSC394 DY hace referencia a la construcción TSC394 que incluye las sustituciones E86D y F87Y.

[0040] **La Figura 10** (panel superior) es una gráfica que muestra los resultados de un ensayo de liberación de cromo 51 que mide la eficacia de las construcciones biespecíficas anti-CD37 y anti-CD3 a una citotoxicidad de linfocitos T dependiente del objetivo de

inducción con PBMC de cynomolgus en 4 horas contra células Ramos. Se muestra en el eje y de cada gráfica el porcentaje de lisis específica con respecto a un control de lisis total. Se muestra en el eje x de cada gráfica la concentración (pM) de las construcciones de dominio de unión a CD3. La tabla (panel inferior) muestra los valores EC_{50} obtenidos de los datos de la gráfica. TSC394 DY hace referencia a la construcción TSC394 que incluye las sustituciones E86D y F87Y.

[0041] **La Figura 11** es una gráfica que muestra los resultados de un estudio que mide la estabilidad de almacenamiento de construcciones de dominio de unión a CD3 a 25°C durante la cantidad de días especificada en el eje x. CAS105 es una construcción de control que comprende el dominio de unión a CD3 DRA222.

[0042] **La Figura 12** es una gráfica que muestra los resultados de un estudio que mide la estabilidad en suero en suero humano de moléculas biespecíficas anti-ROR1 x anti-CD3 durante la cantidad de días especificada en el eje x.

[0043] **La Figura 13** muestra una alineación de las secuencias de aminoácidos de DRA222 scFv (SEQ ID NO:85), TSC455 scFv (SEQ ID NO:83) y TSC456 scFv (SEQ ID NO:84). También se muestran en la Tabla 14 las secuencias de estas construcciones.

[0044] **La Figura 14** es una gráfica que muestra los resultados de un estudio que mide las concentraciones en suero de las moléculas de unión biespecífica anti-PSMA X anti-CD3 en ratones BALB/c en función del tiempo. Los resultados se expresan como concentración en suero promedio (µg/mL) en el tiempo para cada uno de los grupos de tratamiento. Cada punto muestra el promedio (+desviación estándar) de los animales individuales.

[0045] **La Figura 15** es una tabla que muestra una comparación de los parámetros farmacocinéticos de las moléculas de unión biespecífica anti-PSMA X anti-CD3 en ratones BALB/c.

[0046] **La Figura 16** es una gráfica que muestra los resultados de un estudio que mide las concentraciones en suero de las moléculas de unión biespecífica anti-ROR1 X anti-CD3 en ratones NSG en función del tiempo. Los resultados se expresan como concentración en suero promedio (µg/mL) en el tiempo para cada uno de los grupos de tratamiento.

[0047] **La Figura 17A** y **la Figura 17B** son tablas que muestran una comparación de los parámetros farmacocinéticos de las moléculas de unión biespecífica anti-ROR1 X anti-CD3 en ratones NSG. **La Figura 17A** muestra estimaciones de parámetros farmacocinéticos calculadas mediante el uso de NCA para la dosificación IV con muestreo disperso y ponderación uniforme para cada grupo de tratamiento. **La Figura 17B** muestra estimaciones de parámetros farmacocinéticos determinadas mediante el uso de un modelo IV de 2 compartimientos con una ponderación 1/Y para cada grupo de tratamiento.

[0048] **La Figura 18** es una gráfica que muestra los resultados de un estudio que analiza los efectos de las moléculas de unión biespecífica anti-ROR1 X anti-CD3 sobre el crecimiento tumoral del xenoinjerto MDA-MB-231.

[0049] **La Figura 19** es una gráfica que muestra los resultados de un estudio que analiza los efectos de las moléculas de unión biespecífica anti-ROR1 X anti-CD3 sobre el crecimiento tumoral del xenoinjerto Kasumi-2. Se muestran los resultados para el donante n.° 336 de linfocitos T humanos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DESCRIPCIÓN

[0050] La descripción proporciona dominios de unión que se unen específicamente a CD3 (grupo de diferenciación 3) y moléculas de unión (por ejemplo, polipéptidos y proteínas) que se unen específicamente a CD3. Estas moléculas de unión pueden unirse específicamente a CD3 y a al menos un objetivo adicional. En algunas modalidades, una molécula de unión a CD3 descrita en la presente posee un perfil de fabricación favorable, con una o más de las propiedades que se describen más adelante. En determinadas modalidades, se utilizaron las CDR del anticuerpo contra CD3 Cris7 para modificar moléculas de unión a CD3 con propiedades novedosas mejoradas. Por consiguiente, la descripción hace referencia a proteínas y dominios de unión a anti-CD3 humanizado que tienen propiedades mejoradas (por ejemplo, estabilidad térmica, estabilidad de almacenamiento, semivida en suero, menor formación de agregados de alto peso molecular) en comparación con otras proteínas y dominios de unión a anti-CD3. En algunos aspectos de la descripción, una molécula de unión a CD3 es térmicamente estable. Por ejemplo, la molécula puede tener una mejor estabilidad térmica en comparación con otra molécula de unión a CD3 (por ejemplo, DRA222). Las moléculas de unión a CD3 pueden tener un rendimiento de producción elevado y una semivida en suero prolongada, así como una semivida de almacenamiento prolongada. Además, las moléculas de unión a CD3 de la presente pueden tener un bajo riesgo de efectos secundarios adversos al administrarse a un sujeto. Por ejemplo, las moléculas de unión a CD3 pueden llevar a la liberación de niveles bajos de citocinas.

[0051] En la presente descripción, se entenderá que cualquier intervalo de concentración, intervalo de porcentaje, intervalo de

relación o intervalo de enteros incluye el valor de cualquier entero dentro del intervalo mencionado y, cuando corresponda, fracciones de estos (tales como un décimo o un centésimo de un entero), a menos que se indique lo contrario. Debe entenderse que, tal como se usan en la presente, los términos "un" y "uno" hacen referencia a "uno o más" de los componentes enumerados, a menos que se indique lo contrario. Debe entenderse que el uso del alternativo (por ejemplo, "o") significa una, ambas o cualquier combinación de las alternativas. Tal como se usa en la presente, los términos "incluir" y "comprender" se usan como sinónimos. Además, debe entenderse que los polipéptidos que comprenden las diversas combinaciones de los componentes (por ejemplo, dominios o regiones) y sustituyentes descritos en la presente, se describen mediante la presente solicitud en la misma medida que si cada polipéptido se estableciera de forma individual. Por lo tanto, la selección de componentes particulares de polipéptidos individuales se encuentra dentro del alcance de la presente descripción.

[0052] Todos los documentos o partes de documentos citados en la presente, que incluyen, de modo no taxativo, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros y tratados, se incorporan a la presente de manera expresa mediante esta referencia en su totalidad a todos los fines. En caso de que uno o más de los documentos, o parte de los documentos, incorporados defina un término que contradiga la definición de dicho término en la solicitud, prevalecerá la definición que aparece en la presente solicitud. No obstante, la mención de cualquier referencia, artículo, publicación, patente, publicación de patente y solicitud de patente citada en la presente no es, y no debe considerarse, una aceptación, ni ningún tipo de sugerencia, de que constituyen técnica previa válida o de que forman parte del conocimiento general en cualquier país del mundo.

[0053] Tal como se usa en la presente, la expresión “dominio de unión” o “región de unión” hace referencia al dominio, región, parte o sitio de una proteína, polipéptido, oligopéptido, péptido, anticuerpo o dominio de unión derivado de un anticuerpo que posea la capacidad de reconocer específicamente y unirse a una molécula objetivo, tal como un antígeno, ligando, receptor, sustrato o inhibidor (por ejemplo, CD3). Los ejemplos de dominios de unión incluyen regiones variables de anticuerpo de cadena simple (por ejemplo, anticuerpos de dominio, sFv, scFv, scFab), ectodominios de receptor y ligandos (por ejemplo, citocinas, quimiocinas). En determinadas modalidades, el dominio de unión comprende o consiste en un sitio de unión al antígeno (por ejemplo, que comprende una secuencia de cadena pesada variable y secuencia de cadena ligera variable o tres regiones determinantes de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) de cadena ligera y tres CDR de cadena pesada de un anticuerpo colocado en regiones marco (FR, por sus siglas en inglés) alternativas (por ejemplo, FR humanas que comprenden opcionalmente una o más sustituciones de aminoácidos). Se conoce una variedad de ensayos para identificar dominios de unión de la presente descripción que se unen específicamente a un objetivo particular, incluso transferencia Western, ELISA, análisis de bibliotecas de expresión en fagos y análisis de interacción BIACORE®. Tal como se usa en la presente, un polipéptido de unión a CD3 puede tener un “primer dominio de unión” y, opcionalmente, un “segundo dominio de unión”. En determinadas modalidades, el “primer dominio de unión” es un dominio de unión a CD3 y el formato es un anticuerpo o un dominio o proteína similar a un anticuerpo. En determinadas modalidades que comprenden tanto el primer como el segundo dominios de unión, el segundo dominio de unión es un dominio de unión al antígeno tumoral. En otras modalidades, el segundo dominio de unión es un segundo dominio de unión a CD3. En

aun otras modalidades, el segundo dominio de unión es un dominio de unión que no sea un dominio de unión al antígeno tumoral.

[0054] Un dominio de unión o proteína se "une específicamente" a un objetivo si se une al objetivo con una afinidad o K_a (es decir, una constante de asociación en equilibrio de una interacción de unión particular con unidades de 1/M) igual o mayor que 10^5 M^{-1}, y no se une significativamente, a la vez, a otros componentes presentes en una muestra de prueba. Los dominios de unión pueden clasificarse como dominios de unión "de afinidad elevada" y dominios de unión "de afinidad baja". Los dominios de unión "de afinidad elevada" hacen referencia a los dominios de unión con una K_a de al menos 10^7 M^{-1}, al menos 10^8 M^{-1}, al menos 10^9 M^{-1}, al menos 10^{10} M^{-1}, al menos 10^{11} M^{-1}, al menos 10^{12} M^{-1} o al menos 10^{13} M^{-1}. Los dominios de unión "de afinidad baja" hacen referencia a los dominios de unión con una K_a de hasta 10^7 M^{-1}, hasta 10^6 M^{-1}, hasta 10^5 M^{-1}. De manera alternativa, la afinidad puede definirse como una constante de disociación en equilibrio (K_d) de una interacción de unión particular con unidades de M (por ejemplo, 10^{-5} M a 10^{-13} M). Las afinidades de los polipéptidos del dominio de unión y los polipéptidos de cadena simple de acuerdo con la presente descripción pueden determinarse fácilmente mediante el uso de técnicas convencionales (ver, por ejemplo, Scatchard et ál. (1949) Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:660; y las patentes estadounidenses n.° 5,283,173, 5,468,614 o equivalentes).

[0055] "CD3" se conoce en la técnica como un complejo multiproteico de seis cadenas (ver, por ejemplo, Abbas and Lichtman, 2003; Janeway et ál., p. 172 y 178, 1999), que son subunidades del complejo receptor de linfocitos T. En mamíferos, las subunidades de CD3 del complejo receptor de linfocitos T son una cadena CD3γ, una cadena CD3δ, dos cadenas CD3ε y un homodímero de cadenas CD3ζ. Las cadenas

CD3γ, CD3δ y CD3ε son proteínas de superficie celular altamente relacionadas de la superfamilia de inmunoglobulina que contienen un dominio de inmunoglobulina simple. Las regiones transmembrana de las cadenas CD3γ, CD3δ y CD3ε tienen carga negativa, que es una característica que permite que estas cadenas se asocien con las cadenas receptoras de linfocitos T de carga positiva. Cada una de las colas intracelulares de las cadenas CD3γ, CD3δ y CD3ε contiene un único motivo conservado conocido como immunorreceptor motivo de activación basada en tirosina o ITAM (por sus siglas en inglés), mientras que cada cadena CD3ζ posee tres. Se considera que los ITAM son importantes para la capacidad de señalización de un complejo TCR. Tal como se utiliza en la presente descripción, el CD3 puede ser de diversas especies animales, que incluyen ser humano, mono, ratón, rata u otros mamíferos.

[0056] Tal como se usa en la presente, una "sustitución conservadora" se reconoce en la técnica como una sustitución de un aminoácido por otro aminoácido con propiedades similares. Se conocen en la técnica los ejemplos de sustituciones conservadoras (ver, por ejemplo, WO 97/09433, página 10, publicada el 13 de marzo de 1997; Lehninger, Biochemistry, segunda edición; Worth Publishers, Inc. NY:NY (1975), pp.71-77; Lewin, Genes IV, Oxford University Press, NY and Cell Press, Cambridge, MA (1990), p. 8). En determinadas modalidades, una sustitución conservadora incluye una sustitución de leucina por serina.

[0057] Tal como se usa en la presente, el término "derivado" hace referencia a una modificación de uno o más residuos de aminoácidos de un péptido a través de medios químicos o biológicos, ya sea con o sin una enzima, por ejemplo, mediante glicosilación, alquilación, acilación, formación de ésteres o formación de amidas.

[0058] Tal como se usa en la presente, un polipéptido o secuencia de aminoácidos "derivada de" un polipéptido o proteína designada hace referencia al origen del polipéptido. En determinadas modalidades, el polipéptido o secuencia de aminoácidos que se deriva de una secuencia particular (denominada a veces la secuencia "inicial", "original" o "progenitora") posee una secuencia de aminoácidos esencialmente idéntica a la secuencia inicial o una parte de esta, donde la parte consiste en al menos 10-20 aminoácidos, al menos 20-30 aminoácidos, al menos 30-50 aminoácidos o al menos 50-150 aminoácidos, o que de otra forma un experto en la técnica puede identificar que tiene su origen en la secuencia inicial. Por ejemplo, un dominio de unión puede derivarse de un anticuerpo, por ejemplo, un Fab, F(ab')2, Fab', scFv, anticuerpo de dominio simple (sdAb), etc.

[0059] Los polipéptidos derivados de otro polipéptido pueden tener una o más mutaciones con respecto al polipéptido inicial, por ejemplo, uno o más residuos de aminoácidos que se sustituyeron con otro residuo de aminoácido o que tienen una o más inserciones o deleciones de residuos de aminoácidos. El polipéptido puede comprender una secuencia de aminoácidos que no sea de origen natural. Dichas variaciones tienen necesariamente una identidad o similitud de secuencia menor que 100 % con respecto al polipéptido inicial. En una modalidad, la variante tiene una secuencia de aminoácidos con una identidad o similitud de alrededor de 60 % a alrededor de 100 % con respecto a la secuencia de aminoácidos del polipéptido inicial. En otra modalidad, la variante tiene una secuencia de aminoácidos con una identidad o similitud de alrededor de 75 % a menos que 100 %, de alrededor de 80 % a menos que 100 %, de alrededor de 85 % a menos que 100 %, de alrededor de 90 % a menos que 100 %, de alrededor de 95 % a manos que 100 % con respecto a la secuencia de aminoácidos del polipéptido inicial.

[0060] Tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, una posición de un residuo de aminoácido en una región variable de una molécula de inmunoglobulina se numera con los criterios IMGT (Brochet, X, et ál., Nucl. Acids Res. (2008) 36, W503-508), y una posición de un residuo de aminoácido en una región constante de una molécula de inmunoglobulina se numera de acuerdo con la nomenclatura EU (Ward et ál., 1995 *Therap. Immunol.* 2:77-94). La convención de numeración de Kabat (Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ta ed. Bethesda, MD: Public Health Service, National Institutes of Health (1991)) es un sistema alternativo utilizado para hacer referencia a una posición de un residuo de aminoácido en una región variable de una molécula de inmunoglobulina.

[0061] Tal como se usa en la presente, el término "dímero" hace referencia a una entidad biológica que consiste en dos subunidades asociadas entre sí a través de una o más formas de fuerzas intramoleculares, que incluyen enlaces covalentes (por ejemplo, enlaces disulfuro) y otras interacciones (por ejemplo, interacciones electrostáticas, puentes de sales, enlace de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas), y es estable en condiciones adecuadas (por ejemplo, en condiciones fisiológicas, en una solución acuosa adecuada para expresar, purificar y/o almacenar proteínas recombinantes, o en condiciones adecuadas para la electroforesis no reductora y/o no desnaturalizante). Tal como se usa en la presente, "heterodímero" o "proteína heterodimérica" hace referencia a un dímero formado a partir de dos polipéptidos distintos. Un heterodímero no incluye un anticuerpo formado a partir de cuatro polipéptidos (es decir, dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas). Tal como se usa en la presente, "homodímero" o "proteína homodimérica" hace referencia a un dímero formado a

partir de dos polipéptidos idénticos.

[0062] En algunas modalidades, un polipéptido de unión a CD3 comprende, en el orden de extremo amino a extremo carboxilo o en el orden de extremo carboxilo a extremo amino, (i) un segundo dominio de unión, (ii) una región bisagra, (iii) una región constante de inmunoglobulina, (iv) un enlazador de extremo carboxilo (o un enlazador de extremo amino) y (v) un dominio de unión a CD3. Tal como se usa en la presente y dependiendo del contexto, una "región bisagra" o una "bisagra" hace referencia a una región polipeptídica entre un dominio de unión (por ejemplo, un dominio de unión a CD3 o un segundo dominio de unión) y una región constante de inmunoglobulina. Tal como se usa en la presente y dependiendo del contexto, un "enlazador" puede hacer referencia a (1) una región polipeptídica entre las regiones V_H y V_L de un Fv de cadena simple (scFv) o (2) una región polipeptídica entre una región constante de inmunoglobulina y un segundo dominio de unión en un polipéptido de unión a CD3 que comprende dos dominios de unión. Una región polipeptídica entre una región constante de inmunoglobulina y un dominio de unión a CD3 en un polipéptido de unión a CD3 que comprende dos dominios de unión también puede denominarse "enlazador del extremo carboxilo" o "enlazador del extremo amino". Los ejemplos no taxativos de enlazadores del extremo carboxilo y del extremo amino incluyen enlazadores flexibles que comprenden repeticiones de glicina-serina y enlazadores derivados de (a) una región entre dominios de una proteína transmembrana (por ejemplo, una proteína transmembrana de tipo I); (b) una región de tallo de una lectina C de tipo II; o (c) una bisagra de inmunoglobulina. Se proporcionan en las Tablas 1 y 2 ejemplos no taxativos de bisagras y enlazadores. En algunas modalidades, un "enlazador" proporciona una función de separación compatible con la interacción de los dos subdominios de unión para que el polipéptido resultante conserve

una afinidad de unión específica con respecto a la misma molécula objetivo que un anticuerpo que comprende las mismas regiones variables de cadena ligera y pesada. En determinadas modalidades, un enlazador está compuesto por cinco a alrededor de 35 aminoácidos, por ejemplo, de alrededor de 15 a alrededor de 25 aminoácidos.

[0063] Una "región bisagra de inmunoglobulina de tipo salvaje" hace referencia secuencias de aminoácidos bisagra superior y media de origen natural que se interponen y conectan a los dominios CH1 y CH2 (para IgG, IgA e IgD) o se interponen y conectan a los dominios CH1 y CH3 (para IgE e IgM) hallados en la cadena pesada de un anticuerpo. En determinadas modalidades, una secuencia de región bisagra de inmunoglobulina de tipo salvaje es humana y puede comprender una región bisagra de IgG humana.

[0064] Una "región bisagra de inmunoglobulina de tipo salvaje alterada" o "región bisagra de inmunoglobulina alterada" hace referencia a (a) una región bisagra de inmunoglobulina de tipo salvaje con cambios de aminoácidos de hasta 30 % (por ejemplo, hasta 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % de sustituciones o deleciones de aminoácidos) o (b) una parte de una región bisagra de inmunoglobulina de tipo salvaje con una longitud de alrededor de 5 aminoácidos (por ejemplo, alrededor de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 aminoácidos) hasta alrededor de 120 aminoácidos (por ejemplo, con una longitud de alrededor de 10 a alrededor de 40 aminoácidos, de alrededor de 15 a alrededor de 30 aminoácidos, de alrededor de 15 a alrededor de 20 aminoácidos o de alrededor de 20 a alrededor de 25 aminoácidos), con hasta alrededor de 30 % de cambios de aminoácidos (por ejemplo, hasta alrededor de 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de sustituciones o deleciones de aminoácidos o una combinación de estas), y con una

región bisagra del núcleo de IgG según se describe en US 2013/0129723 y US 2013/0095097.

[0065] Tal como se usa en la presente, el término "humanizado" hace referencia a un proceso para confeccionar un anticuerpo o proteínas y polipéptidos de unión a inmunoglobulina derivados de una especie no humana (por ejemplo, ratón o rata) menos inmunogénica para los humanos, que conserva a la vez las propiedades de unión al antígeno del anticuerpo original, mediante el uso de técnicas de modificación genética. En algunas modalidades, el o los dominios de unión de un anticuerpo o proteínas y polipéptidos de unión a inmunoglobulina (por ejemplo, regiones variables de cadena pesada y ligera, Fab, scFv) son humanizados. Los dominios de unión no humanos pueden humanizarse mediante el uso de técnicas conocidas como injerto de CDR (Jones et ál., *Nature* 321:522 (1986)) y variantes de estos, que incluyen "reformación" (Verhoeyen, et ál., 1988 *Science* 239:1534-1536; Riechmann, et ál., 1988 *Nature* 332:323-337; Tempest, et ál., *Bio/Technol* 1991 9:266-271), "hiperquimerización" (Queen, et ál., 1989 *Proc Natl Acad Sci USA* 86:10029-10033; Co, et ál., 1991 *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2869-2873; Co, et ál., 1992 *J Immunol* 148:1149-1154) y "recubrimiento" (Mark, et ál., "Derivation of therapeutically active humanized and veneered anti-CD18 antibodies". En: Metcalf BW, Dalton BJ, eds. Cellular adhesion: molecular definition to therapeutic potential. Nueva York: Plenum Press, 1994: 291-312). De derivarse de una fuente no humana, también pueden humanizarse otras regiones del anticuerpo o polipéptidos y proteínas de unión a inmunoglobulina, tales como los dominios de región constante y región bisagra.

[0066] Tal como se usa en la presente, un "dominio de dimerización de inmunoglobulina" o "dominio de heterodimerización de inmunoglobulina" hace referencia a un dominio de inmunoglobulina de

una cadena de polipéptidos que preferentemente interactúa o se asocia a un dominio de inmunoglobulina distinto de una segunda cadena de polipéptidos, donde la interacción de los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina distintos contribuye sustancialmente o promueve de forma eficaz la heterodimerización de la primera y segunda cadenas de polipéptidos (es decir, la formación de un dímero entre dos cadenas de polipéptidos distintas, que también se denomina "heterodímero"). Las interacciones entre los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina "contribuyen sustancialmente o promueven de forma eficaz" la heterodimerización de la primera y segunda cadenas de polipéptidos si hay una reducción estadísticamente significativa en la dimerización entre la primera y la segunda cadenas de polipéptidos en ausencia del dominio de heterodimerización de inmunoglobulina de la primera cadena de polipéptidos y/o el dominio de heterodimerización de inmunoglobulina de la segunda cadena de polipéptidos. En determinadas modalidades, cuando la primera y la segunda cadenas de polipéptidos se expresan de manera conjunta, al menos 60 %, al menos alrededor de 60 % a alrededor de 70 %, al menos alrededor de 70 % a alrededor de 80 %, al menos 80 % a alrededor de 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de la primera y la segunda cadenas de polipéptidos forman heterodímeros entre sí. Los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina representativos incluyen un dominio CH1 de inmunoglobulina, un dominio CL de inmunoglobulina (por ejemplo, isotipos Cκ o Cλ), o derivados de estos, que incluyen los dominios CH1 y CL de inmunoglobulina de tipo salvaje y los dominios CH1 y CL de inmunoglobulina alterados (o mutados), tal como se proporciona en la presente.

[0067] Una "región constante de inmunoglobulina" o "región constante" es un término que hace referencia en la presente a un a una secuencia de polipéptidos o péptidos que corresponde a una parte o

a la totalidad de uno o más dominios de región constante, o se deriva de estos. En determinadas modalidades, la región constante de inmunoglobulina corresponde a una parte o a la totalidad de uno o más dominios de región constante, o se deriva de estos, pero no de todos los dominios de región constante de un anticuerpo fuente. En determinadas modalidades, la región constante comprende los dominios CH2 y CH3 de IgG, por ejemplo, los dominios CH2 y CH3 de IgG1. En determinadas modalidades, la región constante no comprende un dominio CH1. En determinadas modalidades, los dominios de región constante que componen la región constante son humanos. En algunas modalidades (por ejemplo, en determinadas variaciones de una proteína o polipéptido de unión a CD3), los dominios de región constante de una proteína de fusión de la presente descripción carecen o poseen un nivel mínimo de funciones efectoras de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y activación del complemento y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), a la vez que conservan la capacidad de unirse a algunos receptores de F_C (tales como F_CRn, el receptor de Fc neonatal) y conservan una semivida relativamente prolongada *in vivo*. En otras variaciones, una proteína de fusión de la presente descripción incluye dominios constantes que conservan dicha función efectora de uno o ambos de ADCC y CDC. En determinadas modalidades, un dominio de unión de la presente descripción se fusiona a una región constante de IgG1 humana, donde la región constante de IgG1 posee uno o más de los siguientes aminoácidos mutados: leucina en la posición 234 (L234), leucina en la posición 235 (L235), glicina en la posición 237 (G237), glutamato en la posición 318 (E318), lisina en la posición 320 (K320), lisina en la posición 322 (K322), o cualquier combinación de estos (numeración de acuerdo con EU). Por ejemplo, cualquiera de estos aminoácidos puede cambiarse por alanina. En una modalidad adicional, un dominio de Fc de IgG1 posee cada uno de L234, L235, G237, E318, K320 y K322 (de acuerdo con la

numeración EU) mutado a alanina (es decir, L234A, L235A, G237A, E318A, K320A y K322A, respectivamente), y opcionalmente una mutación de N297A también (es decir, que elimina esencialmente la glicosilación del dominio CH2).

[0068] "Región de Fc" o "dominio de Fc" hace referencia a una secuencia de polipéptidos que corresponde o se deriva de la parte de un anticuerpo fuente que es responsable de unirse a los receptores de anticuerpos de las células y al componente C1q del complemento. Fc representa "fragmento cristalino", el fragmento de un anticuerpo que forma fácilmente un cristal de proteína. Los fragmentos de proteínas separados, que originalmente se describieron mediante digestión proteolítica, pueden definir la estructura general de una proteína de inmunoglobulina. Tal como se define originalmente en la bibliografía, el fragmento de Fc consiste en las regiones bisagra de cadena pesada enlazadas a disulfuro, los dominios CH2 y CH3. No obstante, más recientemente, el término se ha aplicado a una cadena simple que consiste en CH3, CH2 y al menos una parte de la bisagra suficiente para formar un dímero enlazado a disulfuro con una segunda cadena de este tipo. Para una reseña de la función y estructura de inmunoglobulina, ver Putnam, *The Plasma Proteins*, Vol. V (Academic Press, Inc., 1987), pp. 49-140; y Padlan, *Mol. Immunol*. 31:169-217, 1994. Tal como se usa en la presente, el término Fc incluye variantes de secuencias de origen natural.

[0069] En algunas modalidades, una proteína de unión a CD3 comprende un supercóntigo de proteína tal como se describe generalmente, por ejemplo, en las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.° 2003/0133939, 2003/0118592 y 2005/0136049. Una proteína de unión a CD3 puede comprender, en orden del extremo amino al extremo carboxilo, un primer dominio de unión, una región

bisagra y una región constante de inmunoglobulina. En otras modalidades, una proteína de unión a CD3 comprende un supercóntigo de proteína tal como se describe generalmente, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2009/0148447. Una proteína de unión a CD3 puede comprender, en orden de extremo carboxilo a extremo amino, una región constante de inmunoglobulina, una región bisagra y un primer dominio de unión.

[0070] Las proteínas y polipéptidos de unión a CD3 descritos en la presente pueden incorporar un supercóntigo de proteína de unión multiespecífica. Los polipéptidos y proteínas de unión multiespecíficas que utilizan supercóntigos se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud PCT n.° WO 2007/146968, publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2006/0051844, publicación de solicitud PCT n.° WO 2010/040105, publicación de solicitud PCT n.° WO 2010/003108, patente estadounidense n.° 7,166,707 y patente estadounidense n.° 8,409,577, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad. Una proteína de unión a CD3 puede comprender dos dominios de unión (los dominios pueden diseñarse para unirse al mismo objetivo o a distintos objetivos), dos regiones bisagra y una región constante de inmunoglobulina. Una proteína de unión a CD3 puede ser una proteína homodimérica que comprende dos polipéptidos unidos a disulfuro idénticos.

[0071] Tal como se usa en la presente, la “región de tallo” de una lectina C de tipo II hace referencia a la parte del dominio extracelular de la lectina C de tipo II C que se encuentra entre el dominio similar a lectina de tipo C (CTLD; por ejemplo, similar al CTLD de los receptores de células citolíticas naturales) y el dominio transmembrana. Por ejemplo, en la molécula CD94 humana (n.° de acceso de GenBank AAC50291.1, PRI 30 de noviembre de 1995), el

dominio extracelular corresponde a los residuos de aminoácidos 34-179, mientras que el CTLD corresponde a los residuos de aminoácidos 61-176. Por consiguiente, la región de tallo de la molécula CD94 humana incluye los residuos de aminoácidos 34-60, que se hallan entre la membrana y el CTLD (ver Boyington et ál., *Immunity* 10:75, 1999; para descripciones de otras regiones de tallo, ver también Beavil et ál., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 89:753, 1992; y Figdor et ál., *Nature Rev. Immunol.* 2:77, 2002). Estas lectinas C de tipo II también pueden tener de seis a 10 aminoácidos de unión entre la región de tallo y la región transmembrana o el CTLD. En otro ejemplo, la proteína NKG2A humana de 233 aminoácidos (n.° de acceso de GenBank P26715.1, PRI 15 de junio de 2010) posee un dominio transmembrana dentro de los aminoácidos 71-93 y un dominio extracelular dentro de los aminoácidos 94-233. El CTLD está compuesto por los aminoácidos 119-231, y la región de tallo comprende los aminoácidos 99-116, que están flanqueados por uniones de cinco y dos aminoácidos. Se conocen en la técnica otras lectinas C de tipo II, así como sus dominios de unión al ligando extracelular, regiones de tallo o entre dominios y CTLD (ver, por ejemplo, los n.° de acceso de GenBank NP_001993.2; AAH07037.1, PRI 15 de julio de 2006; NP_001773.1, PRI 20 de junio de 1010; AAL65234.1, PRI 17 de enero de 2002 y CAA04925.1, PRI 14 de noviembre 2006, para las secuencias de CD23, CD69, CD72, NKG2A y NKG2D humanos y sus descripciones, respectivamente).

[0072] Tal como se usa en la presente, la "región interdominio" de una proteína transmembrana (por ejemplo, una proteína transmembrana de tipo I) hace referencia a una parte del dominio extracelular de la proteína transmembrana que se encuentra entre dos dominios adyacentes. Los ejemplos de regiones interdominio incluyen regiones que unen dominios de Ig adyacentes de miembros de superfamilia de inmunoglobulina (por ejemplo, una región bisagra de inmunoglobulina

de IgG, IgA, IgD o IgE; la región que une los dominios IgV e IgC2 de CD2; o la región que une los dominios IgV e IgC de CD80 o CD86). Otro ejemplo de una región interdominio es la región que une el dominio no Ig e IgC2 de CD22, una lectina similar a Ig de unión a ácido siálico de tipo I.

[0073] Una región polipeptídica "derivada de" una región de tallo de una lectina C de tipo II, o "derivada de" una región interdominio de proteína transmembrana (por ejemplo, una región bisagra de inmunoglobulina), hace referencia a una secuencia de alrededor de cinco a alrededor de 150 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 5 a alrededor de 100 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 5 a alrededor de 50 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 5 a alrededor de 40 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 5 a alrededor de 30 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 5 a alrededor de 25 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 5 a alrededor de 20 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 10 a alrededor de 25 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 10 a alrededor de 20 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 8 a alrededor de 20 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 9 a alrededor de 20 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 10 a alrededor de 20 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 11 a alrededor de 20 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 12 a alrededor de 20 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 13 a alrededor de 20 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 14 a alrededor de 20 aminoácidos, una secuencia de alrededor de 15 a alrededor de 20 aminoácidos, o una secuencia de alrededor de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 aminoácidos, donde la totalidad o al menos una parte de esta incluye (i) una secuencia de región entre dominios o región de tallo de tipo salvaje; (ii) un fragmento de la secuencia de región entre dominios o región de tallo de tipo salvaje; (iii) un polipéptido que posee

una identidad de secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % con (i) o (ii); o (iv) ya sea (i) o (ii), donde uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos poseen una deleción, inserción, sustitución o cualquier combinación de estas, por ejemplo, donde uno o más cambios son sustituciones o una o más mutaciones incluyen solamente una deleción. En algunas modalidades, un derivado de una región de tallo es más resistente a la escisión proteolítica en comparación con la secuencia de la región de tallo de tipo salvaje, tal como las derivadas de alrededor de ocho a alrededor de 20 aminoácidos de NKG2A, NKG2D, CD23, CD64, CD72 o CD94.

[0074] Tal como se usa en la presente, la expresión "aminoácidos de la unión" o "residuos de aminoácidos de la unión" hace referencia a uno o más (por ejemplo, alrededor de 2-10) residuos de aminoácidos entre dos dominios o regiones adyacentes de un polipéptido, tal como entre una bisagra y una región constante de inmunoglobulina adyacente, entre una bisagra y un dominio de unión adyacente, o entre un enlazador peptídico y un dominio variable de inmunoglobulina adyacente o una región constante de inmunoglobulina adyacente. Los aminoácidos de unión se producen a partir del diseño de construcción de un polipéptido (por ejemplo, residuos de aminoácidos producidos a partir del uso de un sitio de enzima de restricción durante la construcción de una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido).

[0075] Tal como se usa en la presente, la frase "enlazador entre CH3 y CH1 o CL" hace referencia a uno o más (por ejemplo, alrededor de 2-12, alrededor de 2-10, alrededor de 4-10, alrededor de 5-10, alrededor de 6-10, alrededor de 7-10, alrededor de 8-10, alrededor de 9-10, alrededor de 8-12, alrededor de 9-12 o alrededor de 10-12) residuos de aminoácidos entre el extremo C de un dominio CH3 (por ejemplo, un CH3 de tipo salvaje o un CH3 mutado) y el extremo N de

un dominio CH1 o dominio CL (por ejemplo, Ck).

[0076] Tal como se usa en la presente, la expresión "paciente que lo necesite" o "sujeto que lo necesite" hace referencia a un paciente o a un sujeto que corre riesgo de padecer, o padece, una enfermedad, trastorno o afección que se presta al tratamiento o mejora con un polipéptido o proteína de unión a CD3 o una composición de estos proporcionada en la presente.

[0077] Tal como se usa en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a composiciones y entidades moleculares que generalmente no producen reacciones adversas alérgicas u otras reacciones serias al administrarse mediante el uso de vías conocidas en la técnica. Se consideran "farmacéuticamente aceptables" las composiciones y entidades moleculares aprobadas por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o enumeradas en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida, en términos generales, para su uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

[0078] Tal como se usa en la presente, el término "promotor" hace referencia a una región de ADN implicada en la unión de ARN polimerasa para iniciar la transcripción.

[0079] Tal como se usa en la presente, las expresiones "ácido nucleico", "molécula de ácido nucleico" o "polinucleótido" hacen referencia a desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de estos en forma monocatenaria o bicatenaria. A menos que se limite de manera específica, las expresiones abarcan ácidos nucleicos que contienen análogos de nucleótidos naturales que poseen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia y que se metabolizan de manera similar a los nucleótidos

de origen natural. A menos que se indique lo contrario, una secuencia de ácido nucleico en particular también abarca de manera implícita las variantes modificadas de manera conservadora de esta (por ejemplo, sustituciones de codones redundantes) y secuencias complementarias, así como también la secuencia indicada de manera explícita. De manera específica, las sustituciones de codones redundantes pueden lograrse mediante la generación de secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o de todos) se sustituye con residuos de base mixta y/o de desoxinosina (Batzer et ál. (1991) *Nucleic Acid Res.* 19:5081; Ohtsuka et ál. (1985) *J. Biol. Chem.* 260:2605-2608; Cassol et ál. (1992); Rossolini et ál. (1994) *Mol. Cell. Probes* 8:91-98). La expresión ácido nucleico se utiliza de manera intercambiable con gen, ADNc y ARNm codificado por un gen. Tal como se usa en la presente, se pretende que las expresiones "ácido nucleico", "molécula de ácido nucleico" o "polinucleótido" incluyan moléculas de ADN (por ejemplo, ADNc o ADN genómico), moléculas de ARN (por ejemplo, ARNm), análogos del ADN o ARN generados mediante el uso de análogos de nucleótidos, y derivados, fragmentos y homólogos de estos.

[0080] El término "expresión" hace referencia a la biosíntesis de un producto codificado por un ácido nucleico. Por ejemplo, en el caso de un segmento de ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés, la expresión implica la transcripción del segmento de ácido nucleico en ARNm y la traducción del ARNm en uno o más polipéptidos.

[0081] Las expresiones "unidad de expresión" y "casete de expresión" se utilizan de manera intercambiable en la presente y denotan un segmento de ácido nucleico que codifica un polipéptido de interés y capaz de proporcionar la expresión del segmento de ácido nucleico

en una célula hospedadora. Una unidad de expresión comprende típicamente un promotor de transcripción, un marco de lectura abierto que codifica el polipéptido de interés y un terminador de transcripción, todos en configuración utilizable. Además de un terminador y promotor transcripcional, una unidad de expresión puede incluir además otros segmentos de ácido nucleico tales como, por ejemplo, un potenciador o una señal de poliadenilación.

[0082] Tal como se usa en la presente, la expresión "vector de expresión" hace referencia a una molécula de ácido nucleico, lineal o circular, que comprende una o más unidades de expresión. Además de una o más unidades de expresión, un vector de expresión también puede incluir segmentos de ácido nucleico adicionales, tales como, por ejemplo, uno o más orígenes de replicación o uno o más marcadores seleccionables. Los vectores de expresión generalmente se derivan de ADN viral o de plásmido, o pueden contener elementos de ambos.

[0083] Tal como se usa en la presente, la expresión "identidad de secuencia" hace referencia a una relación entre dos o más secuencias de polinucleótidos o entre dos o más secuencias de polipéptidos. Cuando una posición de una secuencia se ve ocupada por la misma base de ácido nucleico o residuo de aminoácido en la posición correspondiente de la secuencia comparadora, se dice que las secuencias son "idénticas" en dicha posición. El porcentaje de "identidad de secuencia" se calcula mediante la determinación de la cantidad de posiciones en las que la base de ácido nucleico o residuo de aminoácido idéntico se produce en ambas secuencias para producir la cantidad de posiciones "idénticas". La cantidad de posiciones "idénticas" se divide luego entre la cantidad total de posiciones en la ventana de comparación y se multiplica por 100 para proporcionar el porcentaje de "identidad de secuencia". El

porcentaje de “identidad de secuencia” se determina al comparar dos secuencias alineadas de forma óptima en una ventana de comparación. La ventana de comparación para las secuencias de ácido nucleico puede tener una longitud, por ejemplo, de al menos 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 o más ácidos nucleicos. La ventana de comparación para secuencias de polipéptidos puede tener una longitud, por ejemplo, de al menos 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300 o más aminoácidos. Con el fin de alinear de manera óptima las secuencias para la comparación, la parte de una secuencia de polipéptidos o polinucleótidos en la ventana de comparación puede comprender adiciones o deleciones denominadas huecos, mientras que la secuencia de referencia se mantiene constante. Una alineación óptima es la alineación que, incluso con huecos, produce la mayor cantidad posible de posiciones “idénticas” entre las secuencias de referencia y de comparación. El porcentaje de “identidad de secuencia” entre dos secuencias puede determinarse mediante el uso de la versión del programa “BLAST 2 Sequences”, que se encontraba disponible del Centro Nacional para la Información Biotecnológica al 1 de septiembre de 2004, y dicho programa incorpora los programas BLASTN (para la comparación de secuencias de nucleótidos) y BLASTP (para la comparación de secuencias de polipéptidos), y dichos programas se basan en el algoritmo de Karlin y Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(12):5873-5877, 1993). Al utilizar “BLAST 2 Sequences”, pueden utilizarse los parámetros que eran parámetros por defecto al 1 de septiembre de 2004, para el tamaño de palabra (3), penalización por hueco abierto (11), penalización por extensión de hueco (1), abandono de hueco (50), valor esperado (10) y cualquier otro parámetro necesario que incluye, de modo no taxativo, opción de matriz. Se considera que dos secuencias de aminoácidos o nucleótidos poseen una “identidad

de secuencia sustancialmente similar” o “identidad de secuencia sustancial” si las dos secuencias poseen una identidad de secuencia de al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % entre sí.

[0084] Tal como se usa en la presente, un “polipéptido” o “cadena de polipéptidos” es una disposición lineal y contigua de aminoácidos con enlace covalente. No incluye dos cadenas de polipéptidos que se unen entre sí de manera no lineal, tal como a través de un enlace disulfuro entre cadenas (por ejemplo, media molécula de inmunoglobulina en la que una cadena ligera se enlaza con una cadena pesada a través de un enlace disulfuro). Los polipéptidos pueden tener o formar uno o más enlaces disulfuro intracatenarios. Con respecto a los polipéptidos descritos en la presente, una referencia a los residuos de aminoácidos correspondientes a los especificados por las SEQ ID NO incluye las modificaciones postraduccionales de dichos residuos.

[0085] Tal como se usa en la presente, “proteína de unión a CD3” puede utilizarse de manera intercambiable con “polipéptido de unión a CD3”. dichas moléculas se unen específicamente a la proteína de grupo de diferenciación 3 (CD3) (por ejemplo, CD3 humano).

[0086] Una “proteína” es una macromolécula que comprende una o más cadenas de polipéptidos. Una proteína también puede comprender componentes no peptídicos, tales como grupos de carbohidratos. Los carbohidratos y otros sustituyentes no peptídicos pueden agregarse a una proteína mediante la célula en la cual se produce la proteína, y varían según el tipo de célula. Las proteínas se definen en la presente en términos de sus estructuras principales de aminoácidos; los sustituyentes tales como grupos de carbohidratos generalmente no se especifican, pero pueden estar

presentes de igual forma. Una proteína puede ser un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo. En algunas modalidades, una proteína también puede ser una molécula scFv-Fc-scFv, dímero scFv-scFv o un diacuerpo.

[0087] Las expresiones "extremo amino" y "extremo carboxilo" se utilizan en la presente para denotar las posiciones dentro de los polipéptidos. Cuando el contexto lo permita, estas expresiones se utilizan con referencia a una secuencia o parte particular de un polipéptido para denotar una proximidad o posición relativa. Por ejemplo, una determinada secuencia ubicada en el extremo carboxilo con respecto a una secuencia de referencia dentro de un polipéptido se coloca proximal al extremo carboxilo de la secuencia de referencia, pero no necesariamente se encuentra en el extremo carboxilo del polipéptido completo.

[0088] "Receptor de linfocitos T" (TCR) es una molécula que se halla en la superficie de los linfocitos T que, junto con CD3, es generalmente responsable por reconocer los antígenos unidos a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés). Consiste en un heterodímero unido a disulfuro de las cadenas α y β altamente variables en la mayoría de los linfocitos T. En otros linfocitos T, se expresa un receptor alternativo compuesto por cadenas γ y δ variables. Cada cadena del TCR es un elemento de la superfamilia de inmunoglobulina y posee un dominio variable de inmunoglobulina del extremo N, un dominio constante de inmunoglobulina, una región transmembrana y una cola citoplasmática corta en el extremo C (ver Abbas y Lichtman, *Cellular and Molecular Immunology* (5ta Ed.), Editor: Saunders, Philadelphia, 2003; Janeway et ál., *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*, 4ta Ed., Current Biology Publications, p148, 149 y 172, 1999). Tal como se utiliza en la

presente descripción, el TCR puede ser de diversas especies animales, que incluyen ser humano, ratón, rata u otros mamíferos.

[0089] Tal como se usa en la presente, "complejo de TCR" hace referencia a un complejo formado mediante la asociación de cadenas de CD3 con otras cadenas de TCR. Por ejemplo, un complejo de TCR puede estar compuesto por una cadena de CD3γ, una cadena de CD3δ, dos cadenas de CD3ε, un homodímero de cadenas de CD3ζ, una cadena de TCRα y una cadena de TCRβ. De manera alternativa, un complejo de TCR puede estar compuesto por una cadena de CD3γ, una cadena de CD3δ, dos cadenas de CD3ε, un homodímero de cadenas de CD3ζ, una cadena de TCRγ y una cadena de TCRδ.

[0090] Tal como se usa en la presente, "un componente de un complejo de TCR" hace referencia a una cadena de TCR (es decir, TCRα, TCRβ, TCRγ o TCRδ), una cadena de CD3 (es decir, CD3γ, CD3δ, CD3ε o CD3ζ) o un complejo formado por dos o más cadenas de TCR o cadenas de CD3 (por ejemplo, un complejo de TCRα y TCRβ, un complejo de TCRγ y TCRδ, un complejo de CD3ε y CD3δ, un complejo de CD3γ y CD3ε, o un complejo sub-TCR de TCRα, TCRβ, CD3γ, CD3δ, y dos cadenas de CD3ε).

[0091] Tal como se usa en la presente, "citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos" y "ADCC" hacen referencia a un proceso con mediación celular en el cual las células citotóxicas no específicas que expresan FcγR (por ejemplo, células monocíticas tales como células citolíticas naturales (NK) y macrófagos) reconocen anticuerpos unidos (u otras proteínas capaces de unirse a FcγR) en una célula objetivo y luego provocan la lisis de la célula objetivo. En principio, cualquier célula efectora con un FcγR puede dispararse para mediar la ADCC. Las células principales para mediar

la ADCC son las células NK, que expresan solamente FcγRIII, mientras que los monocitos, en función de su estado de activación, localización o diferenciación, pueden expresar FcγRI, FcγRII y FcγRIII. Para una reseña de la expresión de FcγR en células hematopoyéticas, ver, por ejemplo, Ravetch et ál., 1991, Annu. Rev. Immunol., 9:457-92.

[0092] Tal como se usa en la presente con respecto a un polipéptido o proteína, la expresión "con actividad de ADCC" significa que el polipéptido o proteína (por ejemplo, uno que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y una región constante de inmunoglobulina con dominios CH2 y CH3, como se deriva de IgG (por ejemplo, IgG1)), puede mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) a través de la unión de un receptor de Fc citolítico (por ejemplo, FcγRIII) en una célula efectora inmunitaria citolítica que expresa el receptor de Fc (por ejemplo, una célula NK).

[0093] Tal como se usa en la presente, "citotoxicidad dependiente del complemento" y "CDC" hacen referencia a un proceso en el cual los componentes de un suero normal ("complemento"), junto con un anticuerpo u otra proteína de unión al complemento C1q unida a un antígeno objetivo, presentan una lisis de una célula objetivo que expresa el antígeno objetivo. El complemento consiste en un grupo de proteínas en suero que actúan en conjunto en una secuencia organizada para ejercer su efecto.

[0094] Tal como se usan en la presente, las expresiones "vía de complemento clásica" y "sistema de complemento clásico" son sinónimas y hacen referencia a una vía particular para la activación del complemento. La vía clásica requiere complejos de

antígeno-anticuerpo para su iniciación e implica la activación, de manera organizada, de nueve componentes proteínicos principales denominados C1 a C9. Para varias etapas del proceso de activación, el producto es una enzima que cataliza la etapa posterior. Esta cascada proporciona una amplificación y activación de grandes cantidades de complemento mediante una señal inicial relativamente pequeña.

[0095] Tal como se usa en la presente con respecto a un polipéptido o proteína, la expresión "con actividad de CDC" significa que el polipéptido o proteína (por ejemplo, uno que comprende una región bisagra de inmunoglobulina y una región constante de inmunoglobulina con dominios CH2 y CH3, como se deriva de IgG (por ejemplo, IgG1)), puede mediar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) a través de la unión de la proteína de complemento C1q y la activación del sistema de complemento clásico.

[0096] Tal como se usan en la presente, "citotoxicidad de linfocitos T redirigida" y "RTCC" (por sus siglas en inglés), hacen referencia a un proceso mediado por linfocitos T en el cual se recluta un linfocito T citotóxico a una célula objetivo mediante el uso de una proteína multiespecífica que puede unirse de forma específica tanto al linfocito T citotóxico como a la célula objetivo, y mediante el cual se provoca la respuesta de un linfocito T citotóxico dependiente del objetivo contra la célula objetivo. Son capaces de RTCC los polipéptidos y proteínas que comprenden dominios de unión a CD3, tal como se describe en la presente, y los dominios de unión al antígeno tumoral.

[0097] Tal como se usa en la presente, "el término "tratamiento", "tratar" o "mejorar" hace referencia ya sea a un tratamiento

terapéutico o tratamiento profiláctico/preventivo. Un tratamiento es terapéutico si al menos un síntoma de la enfermedad del individuo que recibe el tratamiento mejora, o un tratamiento puede retrasar el empeoramiento de una enfermedad progresiva de un individuo, o prevenir el inicio de enfermedades asociadas adicionales.

[0098] Tal como se usa en la presente, la expresión "cantidad (o dosis) terapéuticamente eficaz" o "cantidad (o dosis) eficaz" de un compuesto o molécula de unión específica hace referencia a la cantidad del compuesto suficiente para producir una mejora de uno o más síntomas de la enfermedad que se trata de una forma estadísticamente significativa o una mejora estadísticamente significativa de la función de los órganos. Al hacer referencia a un ingrediente activo individual administrado por sí solo, una dosis terapéuticamente eficaz hace referencia a dicho ingrediente por sí solo. Cuando se hace referencia a una combinación, una dosis terapéuticamente eficaz hace referencia a cantidades combinadas de los ingredientes activos que producen el efecto terapéutico, ya sea que se administren en serie o de forma simultánea (en la misma formulación o de forma simultánea en formulaciones separadas).

[0099] Tal como se usan en la presente, los términos "transformación", "transfección" y "transducción" hacen referencia a la transferencia de ácido nucleico (es decir, un polímero de nucleótido) al interior de una célula. Tal como se usa en la presente, la expresión "transformación genética" hace referencia a la transferencia e incorporación de ADN, especialmente ADN recombinante, al interior de una célula. El ácido nucleico transferido puede introducirse en una célula a través de un vector de expresión.

[00100] Tal como se usan en la presente, los términos “variante” o “variantes” hacen referencia a un ácidos nucleicos o polipéptidos que difieren de un polipéptido o ácido nucleico de referencia, pero que conservan las propiedades esenciales de estos. Generalmente, las variantes son muy similares y, en muchas regiones, idénticas al ácido nucleico o polipéptido de referencia. Por ejemplo, una variante puede presentar una identidad de secuencia de al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 %, al menos alrededor de 95 %, al menos alrededor de 96 %, al menos alrededor de 97 %, al menos alrededor de 98 % o al menos alrededor de 99 % en comparación con el polipéptido o ácido nucleico de referencia de longitud completa o parte activa.

[00101] Las expresiones “región variable de cadena ligera” (también denominada “dominio variable de cadena ligera”, “VL” o V_L) y “región variable de cadena pesada” (también denominada “dominio variable de cadena pesada”, “VH” o V_H) hacen referencia a la región de unión variable de una cadena ligera y pesada de anticuerpo, respectivamente. Las regiones de unión variables están compuestas por subregiones separadas y bien definidas conocidas como “regiones determinantes de la complementariedad” (CDR) y “regiones marco” (FR), que generalmente comprenden FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 en orden de extremo amino a extremo carboxilo. En una modalidad, las FR son humanizadas. El término “CL” hace referencia a una “región constante de cadena ligera de inmunoglobulina” o una “región constante de cadena ligera”, es decir, una región constante de una cadena ligera de anticuerpo. El término “CH” hace referencia a una “región constante de cadena pesada de inmunoglobulina” o una “región constante de cadena pesada”, que puede dividirse adicionalmente, dependiendo del isotipo de anticuerpo, en los dominios CH1, CH2 y CH3 (IgA, IgD, IgG), o CH1, CH2, CH3 y CH4 (IgE, IgM). Un “Fab” (fragmento de unión al antígeno) es la parte

de un anticuerpo que se une a antígenos e incluye la región variable y dominio CH1 de la cadena pesada unida a la cadena ligera a través de un enlace disulfuro intercatenario.

[00102] La presente descripción describe dominios de unión que se unen específicamente a CD3 (por ejemplo, CD3 humano), así como a polipéptidos y proteínas que comprenden estos dominios de unión. En algunas modalidades, los polipéptidos y proteínas de unión a CD3 comprenden un segundo dominio de unión, que puede unirse a un antígeno tumoral (por ejemplo, PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, antígeno de glicoproteína A33 (gpA33) o CEA). Los polipéptidos y proteínas que comprenden dominios de unión de la presente descripción pueden comprender además regiones constantes de inmunoglobulina, péptidos enlazadores, regiones bisagra, dominios de dimerización/heterodimerización de inmunoglobulina, aminoácidos de unión, marcadores, etc. Estos componentes de los polipéptidos y proteínas descritos se describen de manera más detallada más adelante.

[00103] Además, las proteínas y polipéptidos de unión a CD3 descritos en la presente pueden encontrarse en forma de un anticuerpo o una proteína de fusión de cualquiera de una variedad de formatos distintos (por ejemplo, la proteína de fusión puede encontrarse en forma de una molécula biespecífica o multiespecífica de unión a CD3). Los ejemplos no taxativos de moléculas biespecíficas incluyen una molécula scFv-Fc-scFv. Algunas moléculas biespecíficas típicamente comprenden o consisten en un scFv de antígeno antitumoral unido a un scFv anti-CD3 y típicamente no incluyen otras secuencias tales como una región constante de inmunoglobulina. En otras modalidades, una proteína de unión a CD3 es un diacuerpo.

[00104] Una proteína de unión CD3 de acuerdo con la presente descripción generalmente incluye al menos una cadena de polipéptido de unión a CD3 que comprende (a) un dominio de unión a CD3 tal como se describe en la presente. En determinadas variaciones, el polipéptido de unión a CD3 incluye además (b) una región bisagra en el extremo carboxilo del dominio de unión a CD3 y (c) una región constante de inmunoglobulina. En otras variaciones, el polipéptido de unión a ROR1 incluye además (d) un enlazador de extremo carboxilo en el extremo carboxilo de la región constante de inmunoglobulina y (e) un segundo dominio de unión del extremo carboxilo del enlazador del extremo carboxilo.

[00105] En otras variaciones adicionales, el polipéptido de unión a CD3 comprende (b) una región bisagra en el extremo amino del dominio de unión a CD3 y (c) una subregión de inmunoglobulina en el extremo amino de la región bisagra. En algunas variaciones adicionales, el polipéptido de unión a CD3 comprende (b) una región bisagra en el extremo carboxilo del dominio de unión a CD3 y (c) una subregión de inmunoglobulina en el extremo carboxilo de la región bisagra.

[00106] En algunas modalidades, los polipéptidos de unión a CD3 tienen la capacidad de homodimerizarse, típicamente a través de enlaces disulfuro, mediante la región constante de inmunoglobulina y/o región bisagra (por ejemplo, a través de una región constante de inmunoglobulina que comprende los dominios CH2 y CH3 de IgG y una región bisagra de IgG). Por lo tanto, en determinadas modalidades de la presente descripción, dos polipéptidos de unión a CD3 idénticos de cadena simple se homodimerizan para formar una proteína de unión a CD3 dimérica.

[00107] En otras modalidades, un polipéptido de unión a CD3 incluye

un dominio de heterodimerización que puede heterodimerizarse con un dominio de heterodimerización distintos en una segunda cadena de polipéptidos no idéntica. En determinadas variaciones, la segunda cadena de polipéptidos para la heterodimerización incluye un segundo dominio de unión. Por consiguiente, en determinadas modalidades de la presente descripción, dos cadenas de polipéptidos no idénticas, donde una comprende el dominio de unión a CD3 y la segunda comprende opcionalmente un segundo dominio de unión, se dimerizan para formar una proteína de unión a CD3 heterodimérica. Los ejemplos de tipos de heterodímeros incluyen los descritos en US 2013/0095097 y US 2013/0129723.

[00108] En algunas modalidades, una proteína, polipéptido o dominio de unión a CD3 se conjuga con un fármaco o resto tóxico.

[00109] Se describen adicionalmente más adelante las proteínas, polipéptidos de unión a CD3 y sus diversos componentes utilizados en la presente descripción.

[00110] Tal como se indicó anteriormente, la descripción hace referencia a dominios de unión que se unen específicamente a CD3 (por ejemplo, CD3 humano). Un dominio de unión a CD3 puede comprender las secuencias de aminoácidos que se muestran en la Tabla 14. En algunas modalidades, una proteína o polipéptido de unión a CD3 comprende una secuencia señal. La descripción también abarca proteínas y dominios de unión a CD3 que comprenden o se ven codificados por cualquiera de las secuencias que se muestran en la Tabla 14, a excepción de las secuencias señal que son parte de dichas secuencias. Se resumen en la Tabla 15 los polipéptidos y dominios de unión a CD3, sus designaciones internas y sus secuencias. En algunos casos, los dominios de unión a CD3 de la descripción contienen sustituciones de aminoácidos. Por ejemplo,

TSC370 posee la secuencia de aminoácidos de TSC342 donde el residuo de glicina de la posición 27 de acuerdo con el sistema de numeración IMGT se sustituye con tirosina.

[00111] En determinadas modalidades, la descripción hace referencia a un dominio de unión a CD3 que se une específicamente al CD3 humano y que comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina; donde la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es (a) al menos alrededor de 93 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:88; o (b) al menos alrededor de 94 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:89; y donde la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 82 % idéntica, al menos alrededor de 85 % idéntica, al menos alrededor de 87 % idéntica, al menos alrededor de 90 % idéntica, al menos alrededor de 92 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:86. Un dominio de unión a CD3 puede comprender una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 87 % idéntica, al menos alrededor de 90 % idéntica, al menos alrededor de 92 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:83 o la SEQ ID NO: 84. Un dominio de unión a CD3 puede comprender o

consistir en la SEQ ID NO:83 o la SEQ ID NO:84. En algunas modalidades, un dominio de unión a CD3 comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 87 % idéntica, al menos alrededor de 90 % idéntica, al menos alrededor de 92 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica, al menos alrededor de 99 % idéntica o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58 o 60.

[00112] En algunas modalidades, un dominio de unión a CD3 puede comprender una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos LCDR1 que difiere de la SEQ ID NO:94 en al menos una sustitución de aminoácidos, una secuencia de aminoácidos LCDR2 que difiere de la SEQ ID NO:95 en al menos una sustitución de aminoácidos y una secuencia de aminoácidos LCDR3 que difiere de la SEQ ID NO:96 en al menos una sustitución de aminoácidos; y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos HCDR1 que difiere de la SEQ ID NO:91 en al menos una sustitución de aminoácidos, una secuencia de aminoácidos HCDR2 que difiere de la SEQ ID NO:92 en al menos una sustitución de aminoácidos y una secuencia de aminoácidos HCDR3 que difiere de la SEQ ID NO:93 en al menos una sustitución de aminoácidos. En otras modalidades, un dominio de unión a CD3 puede comprender una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos LCDR1 que difiere de la SEQ ID NO:202 en al menos una sustitución de aminoácidos, una secuencia de aminoácidos LCDR2 que difiere de la SEQ ID NO:203 en al menos una sustitución de aminoácidos y una secuencia de aminoácidos LCDR3 que difiere de la SEQ ID NO:204 en al menos una sustitución de aminoácidos; y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende

una secuencia de aminoácidos HCDR1 que difiere de la SEQ ID NO:199 en al menos una sustitución de aminoácidos, una secuencia de aminoácidos HCDR2 que difiere de la SEQ ID NO:200 en al menos una sustitución de aminoácidos y una secuencia de aminoácidos HCDR3 que difiere de la SEQ ID NO:201 en al menos una sustitución de aminoácidos. La secuencia de aminoácidos de la CDR de un dominio de unión a CD3 puede diferir de la secuencia enumerada en al menos una sustitución de aminoácidos. La al menos una sustitución de aminoácidos puede ser una sustitución de aminoácidos sustitución conservadora o no conservadora. En algunas modalidades, una LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1, HCDR2 y/o HCDR3 difiere de una secuencia de CDR antemencionada en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aminoácidos. En determinadas modalidades, una CDR de la presente descripción contiene alrededor de una o más (por ejemplo, alrededor de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) inserciones, alrededor de una o más (por ejemplo, alrededor de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) deleciones, alrededor de una o más (por ejemplo, alrededor de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, sustituciones de aminoácidos conservadoras o sustituciones de aminoácidos no conservadoras), o una combinación de los cambios antemencionados, en comparación con la secuencia de la CDR de un anticuerpo monoclonal conocido.

[00113] Al describir las sustituciones de aminoácidos de la presente descripción, una posición de un residuo de aminoácido en una región variable de una molécula de inmunoglobulina normalmente se numera con los criterios IMGT (Brochet, X, et ál., Nucl. Acids Res. (2008) 36, W503-508). En algunas modalidades, el residuo de aminoácido de la posición 52 de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 es arginina y/o el residuo de aminoácido de la posición 53 de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 es

triptófano. El residuo de aminoácido de la posición 27 de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 puede ser tirosina. En algunas modalidades, un dominio de unión a CD3 comprende uno o más de los siguientes: (a) el residuo de aminoácido de la posición 9 de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es prolina; (b) el residuo de aminoácido de la posición 53 de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina es isoleucina; y (c) el residuo de aminoácido de la posición 21 de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina es metionina. El residuo de aminoácido de la posición 87 de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 puede ser tirosina. El residuo de aminoácido de la posición 86 de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 puede ser ácido aspártico. En una modalidad, el residuo de aminoácido de la posición 86 de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 es ácido aspártico y el residuo de aminoácido de la posición 87 de la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina de un dominio de unión a CD3 es tirosina.

[00114] En determinadas modalidades, un dominio de unión a CD3 comprende regiones VL y/o VH de inmunoglobulina humanizadas. Se conocen en la técnica métodos para humanizar las regiones VL y VH de inmunoglobulina y se mencionan, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2006/0153837. En determinados aspectos, un dominio de unión a CD3 puede comprender una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que comprenden regiones marco y al menos una de la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina puede ser humanizada. En una modalidad, una región

variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende regiones marco basadas en la secuencia de aminoácidos de la línea germinal de IGKV3D-20*1 humana. En otra modalidad, una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende regiones marco basadas en la secuencia de aminoácidos de la línea germinal de IGHV1-69*02 humana. En algunos aspectos, una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende regiones marco basadas en la secuencia de aminoácidos de la línea germinal de IGHV1-2*02 (H7), IGHV1-46*02 (H8), IGHV1-3*01(H9) o IGHV1-69*02 (H10) humana. Una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina puede comprender regiones marco basadas en la secuencia de aminoácidos de la línea germinal de IGKV3-11*01 (L4), IGKV1-33*01 (L5), IGKV1-39*01 (L7) o IGKV3D-20*1 (L8) humana.

[00115] La descripción hace referencia a dominios de unión a CD3 que poseen propiedades mejoradas en comparación con el dominio de unión a CD3 DRA222. DRA222 posee una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:90 y una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:87. DRA222 se describe en WO 2013/158856. DRA222 a veces se denomina TSC311 o TSC312 en esta descripción. Fc DRA222 posee la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2. La descripción abarca un dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende dicho dominio) que posee una estabilidad térmica que aumenta al menos alrededor de 10 % en comparación con la estabilidad térmica de un dominio de unión a CD3 que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:90 y una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:87. El punto medio de transición térmica (Tm) de un dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende dicho dominio) puede aumentar al menos alrededor de 3°C, al menos alrededor de 4°C, al menos alrededor de 5°C o al menos alrededor de 6°C y hasta alrededor de 20°C en comparación con el Tm de un dominio de unión a

CD3 que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:90 y una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:87. El punto medio de transición térmica de un dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende dicho dominio) puede ser de al menos alrededor de 54°C, al menos alrededor de 55°C, al menos alrededor de 56°C o al menos alrededor de 57°C y hasta alrededor de 72°C. La estabilidad térmica del punto medio de transición térmica de un dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende dicho dominio) puede medirse a través de calorimetría diferencial de barrido o fluorimetría diferencial de barrido.

[00116] Un dominio de unión a CD3 descrito en la presente (o una proteína que comprende dicho dominio) puede tener una estabilidad de almacenamiento que aumenta al menos alrededor de 5 %, al menos alrededor de 10 %, al menos alrededor de 20 %, al menos alrededor de 30 %, al menos alrededor de 40 %, al menos alrededor de 50 %, al menos alrededor de 60 %, al menos alrededor de 70 %, al menos alrededor de 80 %, al menos alrededor de 90 % y hasta alrededor de 100 % en comparación con la estabilidad de almacenamiento de un dominio de unión a CD3 que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:90 y una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:87. La estabilidad de almacenamiento puede medirse luego de que un dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende dicho dominio) se almacene en PBS a alrededor de 25°C. En una modalidad, un dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende dicho dominio) es estable al almacenarse en PBS a alrededor de 25°C durante al menos alrededor de 6 días, al menos alrededor de 10 días o al menos alrededor de 13 días y hasta alrededor de 90 días.

[00117] En algunos aspectos, un dominio de unión a CD3 descrito en

la presente (o una proteína que comprende dicho dominio) posee un nivel de agregados de alto peso molecular producidos durante la expresión recombinante que es al menos alrededor de 5 %, al menos alrededor de 10 %, al menos alrededor de 20 % menor, al menos alrededor de 30 % menor y hasta alrededor de 50 % menor en comparación con el nivel de agregados de alto peso molecular producidos durante la expresión recombinante de un dominio de unión a CD3 que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la SEQ ID NO:90 y una región variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO:87.

[00118] La descripción también hace referencia a un dominio de unión a CD3 que se una al CD3 humano con una EC50 de alrededor de 10 nM o menor. Un dominio de unión a CD3 de la descripción puede unirse específicamente tanto a CD3 humano como CD3 de cynomolgus. Por ejemplo, un dominio de unión a CD3 puede unirse al CD3 de cynomolgus con una EC50 de alrededor de 30 nM o menor. La unión a CD3 de cynomolgus permite que el agente terapéutico contra CD3 se evalúe en primates no humanos.

[00119] La descripción abarca un dominio de unión a CD3 que se une específicamente al CD3 humano y que comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina, donde la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos LCDR1 de la SEQ ID NO:94, una secuencia de aminoácidos LCDR2 de la SEQ ID NO:95 y una secuencia de aminoácidos LCDR3 de la SEQ ID NO:96, y donde la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos HCDR1 de la SEQ ID NO:91, una secuencia de aminoácidos HCDR2 de la SEQ ID NO:92 y una secuencia de aminoácidos HCDR3 de la SEQ ID NO:93, y donde el dominio de unión a CD3 posee una o más de las propiedades descritas

en la presente. Por ejemplo, (i) el punto medio de transición térmica del dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende el dominio de unión a CD3) es de al menos alrededor de 54°C, al menos alrededor de 55°C, al menos alrededor de 56°C o al menos alrededor de 57°C y hasta alrededor de 72°C; (ii) el dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende el dominio de unión a CD3) es estable al almacenarse en PBS a alrededor de 25°C durante al menos alrededor de 6 días, al menos alrededor de 10 días o al menos alrededor de 13 días y hasta alrededor de 90 días; (iii) el dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende el dominio de unión a CD3) se une al CD3 humano con una EC50 de alrededor de 10 nM o menor; y (iv) el dominio de unión a CD3 (o una proteína que comprende el dominio de unión a CD3) se une a una CD3 de cynomolgus con una EC50 de alrededor de 30 nM o menor.

[00120] En algunas modalidades, un polipéptido de unión a CD3, cuando está unido a una proteína de CD3 de un linfocito T, no induce o induce una liberación de citocina mínimamente detectable de dicho linfocito T. En determinados aspectos, un polipéptido o proteína de unión a CD3 presenta una menor liberación de citocina en un paciente en comparación con la citocina liberada cuando se administra a un paciente el anticuerpo contra CD3 OKT3. Un polipéptido de unión a CD3 puede inducir la activación de linfocitos T o la proliferación de linfocitos T.

[00121] En determinadas modalidades, una proteína de unión a CD3 puede comprender uno o más dominios de unión adicionales (por ejemplo, segundo dominio de unión) que se unen a un objetivo que no es CD3. Estos otros dominios de unión pueden comprender, por ejemplo, una citocina particular o una molécula que dirige al polipéptido del dominio de unión a un tipo de célula particular, una toxina, un receptor celular adicional, un anticuerpo, etc.

[00122] En determinadas modalidades, un polipéptido de unión a CD3 utilizado en los métodos y composiciones descritos en la presente es una molécula biespecífica de cadena simple que comprende un dominio de unión a CD3 y un segundo dominio de unión. En algunas modalidades, un dominio de unión a CD3 o un segundo dominio de unión se deriva de un anticuerpo y comprende una cadena pesada variable (VH) y una cadena ligera variable (VL). Estos dominios de unión y cadenas variables pueden disponerse en cualquier orden que conserve alguna unión a uno o más objetivos. Por ejemplo, los dominios variables pueden disponerse en un orden tal como VH SBD-VL SBD-VH CD3-VL CD3; VL SBD-VH SBD-VH CD3-VL CD3; VH SBD-VL SBD-VL CD3-VH CD3; VL SBD-VH SBD-VL CD3-VH CD3; VH CD3-VL CD3-VH SBD-VL SBD; VL CD3-VH CD3-VL SBD-VH SBD; VH CD3-VL CD3-VL SBD-VH SBD; o VL CD3-VH CD3-VH SBD-VL SBD (donde SBD hace referencia a “segundo dominio de unión”). En determinados aspectos, los pares de las regiones VH y las regiones VL del dominio de unión que se une a CD3 están en el formato de un anticuerpo de cadena simple (scFv). Las regiones VH y VL pueden disponerse en el orden VH-VL o VL-VH. En determinadas modalidades, el scFv puede unirse de manera más eficaz a CD3 en la orientación VL-VH que en la orientación VH-VL, o viceversa. La región VH puede colocarse en el extremo N con respecto a una secuencia enlazadora. La región VL puede colocarse en el extremo C con respecto a la secuencia enlazadora. La disposición de dominios del dominio de unión a CD3 de la molécula de cadena simple biespecífica puede ser VH-VL, donde dicho dominio de unión a CD3 se encuentra en el extremo C con respecto al segundo dominio de unión. En algunos casos, una molécula biespecífica puede comprender un scFv que se une a un segundo dominio de unión enlazado a un scFv que se une a CD3. Estos scFv pueden enlazarse con un péptido corto. En algunas modalidades, las moléculas biespecíficas de cadena simple no comprenden una región bisagra ni

una región constante (ver, por ejemplo, US 2013/0295121, US 2013/0129730, US 2011/0293619, US 7,635,472, WO 2010/037836, WO 2004/106381 y WO 2011/121110; cada una de estas se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad).

[00123] En algunas modalidades, un dominio de unión es un fragmento Fv de cadena simple (scFv) que comprende regiones V_H y V_L específicas para un objetivo de interés. En determinadas modalidades, las regiones V_H y V_L son humanas o humanizadas. En algunas variaciones, un dominio de unión es un Fv de cadena simple (scFv) que comprende regiones V_L y V_H de inmunoglobulina unidas mediante un enlazador peptídico. Se conoce en la técnica el uso de enlazadores peptídicos para unir las regiones V_L y V_H, y existe una gran cantidad de publicaciones dentro de este campo particular. Un enlazador puede comprender la secuencia de aminoácidos QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS (SEQ ID NO:148). En algunas modalidades, un enlazador peptídico es un 15mer que consiste en tres repeticiones de una secuencia de aminoácidos Gly-Gly-Gly-Gly-Ser ($(Gly_4Ser)_3$) (SEQ ID NO:193). Se han utilizado otros enlazadores, y se ha utilizado tecnología de expresión en fagos, así como tecnología selectiva de fagos infecciosos, para diversificar y seleccionar secuencias enlazadoras adecuadas (Tang et ál., *J. Biol. Chem.* 271, 15682-15686, 1996; Hennecke et ál., *Protein Eng.* 11, 405-410, 1998). En determinadas modalidades, las regiones V_L y V_H se unen mediante un enlazador peptídico que posee una secuencia de aminoácidos que comprende la fórmula $(Gly_4Ser)_n$, donde n = 1-5 (SEQ ID NO:194). En algunas modalidades, una secuencia Gly_4Ser puede repetirse de 6 a 10 veces. Pueden obtenerse otros enlazadores adecuados mediante la optimización de un enlazador simple (por ejemplo, $(Gly_4Ser)_n$ (SEQ ID NO:194)) a través de mutagénesis aleatoria. En algunas modalidades, la región variable de cadena pesada de un scFv se encuentra en el extremo amino de la región

variable de cadena ligera del scFv. En otras modalidades, la región variable de cadena ligera de un scFv se encuentra en el extremo amino de la región variable de cadena pesada del scFv.

[00124] En algunas modalidades, un polipéptido de unión a CD3 comprende, en el orden de extremo amino a extremo carboxilo (o en el orden de extremo carboxilo a extremo amino), (i) un segundo dominio de unión, (ii) una región bisagra, (iii) una región constante de inmunoglobulina, (iv) un enlazador de extremo carboxilo (o un enlazador de extremo amino) y (v) un dominio de unión a CD3. Tal como se usa en la presente en el contexto de una construcción de polipéptidos que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión, una "región bisagra" o una "bisagra" hace referencia a una región polipeptídica entre el primer dominio de unión y la región Fc. Un "enlazador del extremo carboxilo" o "un enlazador del extremo amino" hace referencia a una región polipeptídica entre la región Fc y el segundo dominio de unión. En algunas modalidades, un enlazador del extremo carboxilo (o un enlazador del extremo amino) comprende o consiste en la SEQ ID NO:196. En determinadas modalidades, una bisagra es una región bisagra de inmunoglobulina humana de tipo salvaje. En determinadas modalidades adicionales, pueden agregarse uno o más residuos de aminoácidos en el extremo amino o carboxilo de una región bisagra de inmunoglobulina de tipo salvaje como parte de un diseño de construcción de proteína de fusión. Por ejemplo, otros residuos de aminoácidos de la unión en el extremo amino de la bisagra pueden ser "RT", "RSS", "TG" o "T", o en el extremo carboxilo de la bisagra puede ser "SG", o puede combinarse una deleción de bisagra con una adición, tal como ΔP con la adición de "SG" en el extremo carboxilo.

[00125] En determinadas modalidades, una bisagra, un enlazador del

extremo carboxilo o un enlazador del extremo amino es una bisagra de inmunoglobulina alterada en la cual uno o más residuos de cisteína de una región bisagra de inmunoglobulina de tipo salvaje se sustituyen con uno o más residuos de aminoácidos distintos (por ejemplo, serina o alanina).

[00126] Los ejemplos de bisagras de inmunoglobulina, enlazadores del extremo carboxilo y enlazadores de extremo amino modificados incluyen una región bisagra de IgG1 humana de inmunoglobulina que posee uno, dos o tres residuos de cisteína hallados en una bisagra de IgG1 humana de tipo salvaje sustituidos por uno, dos o tres residuos de aminoácidos distintos (por ejemplo, serina o alanina). Una bisagra de inmunoglobulina alterada puede tener además una prolina sustituida con otro aminoácido (por ejemplo, serina o alanina). Por ejemplo, la bisagra de IgG1 humana alterada antemencionada puede tener además una prolina ubicada en el extremo carboxilo con respecto a las tres cisteínas de la región bisagra de IgG1 humana de tipo salvaje sustituida por otro residuo de aminoácido (por ejemplo, serina o alanina). En una modalidad, las prolinas de la región bisagra del núcleo no están sustituidas.

[00127] En determinadas modalidades, un polipéptido de un enlazador del extremo amino, una bisagra o un enlazador del extremo carboxilo comprende o es una secuencia que es al menos 80 %, al menos 81 %, al menos 82 %, al menos 83 %, al menos 84 %, al menos 85 %, al menos 86 %, al menos 87 %, al menos 88 %, al menos 89 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % idéntica a una región bisagra de inmunoglobulina de tipo salvaje, tal como una bisagra de IgG1 humana de tipo salvaje, una bisagra de IgG2 humana de tipo salvaje o una bisagra de IgG4 humana de tipo salvaje.

[00128] En modalidades adicionales, una bisagra, un enlazador del extremo carboxilo o un enlazador del extremo amino presentes en un polipéptido de unión a CD3 pueden ser una bisagra que no se base ni se derive de una bisagra de inmunoglobulina (es decir, que no sea una bisagra de inmunoglobulina de tipo salvaje ni una bisagra de inmunoglobulina alterada). Los ejemplos de dichas bisagras y enlazadores de extremo carboxilo incluyen péptidos de alrededor de cinco a alrededor de 150 aminoácidos derivados de una región interdominio de una proteína transmembrana o región de tallo de una lectina C de tipo II, por ejemplo, péptidos de alrededor de ocho a 25 aminoácidos y péptidos de alrededor de siete a 18 aminoácidos.

[00129] En determinadas modalidades, las bisagras interdominio o de la región de tallo, enlazadores de extremo carboxilo y enlazadores de extremo amino poseen de siete a 18 aminoácidos y pueden formar una estructura superenrollada α-helicoidal. En determinadas modalidades, las bisagras de región de tallo o interdominio, enlazadores de extremo carboxilo o enlazadores de extremo amino contienen 0, 1, 2, 3 o 4 cisteínas. Los ejemplos de bisagras de región de tallo o interdominio, enlazadores de extremo carboxilo y enlazadores de extremo amino son fragmentos peptídicos de las regiones de tallo o interdominio, tales como fragmentos de diez a 150 aminoácidos de las regiones de tallo de CD69, CD72, CD94, NKG2A y NKG2D. Una bisagra, un enlazador de extremo carboxilo y un enlazador de extremo amino también pueden ser una secuencia enlazadora flexible que comprende repeticiones (Gly_4Ser). En algunas modalidades, una bisagra es un 15mer que consiste en tres repeticiones de una secuencia de aminoácidos Gly-Gly-Gly-Gly-Ser ($(Gly_4Ser)_3$) (SEQ ID NO:193). En determinadas modalidades, una bisagra posee una secuencia de aminoácidos que comprende la fórmula $(Gly_4Ser)_n$, donde n = 1-5 (SEQ ID NO:194). En algunas modalidades,

una secuencia Gly_4Ser puede repetirse de 6 a 10 veces. Pueden obtenerse otras bisagras adecuadas mediante la optimización de un enlazador simple (por ejemplo, $(Gly_4Ser)_n$ (SEQ ID NO:194)) a través de mutagénesis aleatoria.

[00130] En determinadas modalidades, las secuencias de bisagra, enlazador de extremo carboxilo, enlazador de extremo amino poseen de alrededor de 5 a 150 aminoácidos, de 5 a 10 aminoácidos, de 10 a 20 aminoácidos, de 20 a 30 aminoácidos, de 30 a 40 aminoácidos, de 40 a 50 aminoácidos, de 50 a 60 aminoácidos, de 5 a 60 aminoácidos, de 5 a 40 aminoácidos, de 8 a 20 aminoácidos o de 10 a 15 aminoácidos. La bisagra o el enlazador pueden ser principalmente flexibles, pero también pueden proporcionar características más rígidas o pueden contener una estructura principalmente α-helicoidal con una estructura mínima de lámina β. Las longitudes o las secuencias de las bisagras y enlazadores pueden afectar las afinidades de unión de los dominios de unión a los cuales se conectan las bisagras de forma directa o indirecta (a través de otra región o dominio, tal como un dominio de heterodimerización), así como una o más actividades de las partes de la región Fc a las cuales se conectan de forma directa o indirecta las bisagras o enlazadores.

[00131] En determinadas modalidades, las secuencias de bisagra, enlazador de extremo carboxilo y enlazador de extremo amino son estables en plasma y suero y son resistentes a la escisión proteolítica. La primera lisina de la región bisagra superior de IgG1 puede mutarse para minimizar la escisión proteolítica, por ejemplo, la lisina puede sustituirse con metionina, treonina, alanina o glicina, o se elimina.

[00132] En algunas modalidades de la descripción, el polipéptido de

unión a CD3 es capaz de formar un heterodímero con una segunda cadena de polipéptidos y comprende una región bisagra (a) inmediatamente en el extremo amino con respecto a una región constante de inmunoglobulina (por ejemplo, en el extremo amino con respecto a un dominio CH2 donde la región constante de inmunoglobulina incluye los dominios CH2 y CH3, o en el extremo amino con respecto a un dominio CH3 donde las subregiones de inmunoglobulina incluyen los dominios CH3 y CH4), (b) que se interpone y se conecta a un dominio de unión (por ejemplo, scFv) y un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina, (c) que se interpone y se conecta a un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina y una región constante de inmunoglobulina (por ejemplo, donde la región constante de inmunoglobulina incluye los dominios CH2 y CH3 o los dominios CH3 y CH4), (d) que se interpone y se conecta a una región constante de inmunoglobulina y a un dominio de unión, (e) en el extremo amino de una cadena de polipéptidos, o (f) en el extremo carboxilo de una cadena de polipéptidos. Una cadena de polipéptidos que comprende una región bisagra descrita en la presente será capaz de asociarse con una cadena de polipéptidos distinta para formar una proteína heterodimérica proporcionada en la presente, y el heterodímero formado contiene un dominio de unión que conserva su especificidad objetivo o su afinidad de unión al objetivo específico.

[00133] En determinadas modalidades, una bisagra presente en un polipéptido que forma un heterodímero con otra cadena de polipéptidos puede ser una bisagra de inmunoglobulina, tal como una región bisagra de inmunoglobulina de tipo salvaje o una región bisagra de inmunoglobulina alterada de esta. En determinadas modalidades, una bisagra de una cadena de polipéptidos de una proteína heterodimérica es idéntica a una bisagra correspondiente de la otra cadena de polipéptidos del heterodímero. En determinadas

modalidades adicionales, una bisagra de una cadena es distinta de la de la otra cadena (en cuanto a su longitud o secuencia). Las distintas bisagras de las distintas cadenas permiten una manipulación diferente de las afinidades de unión de los dominios de unión a los cuales se conectan las bisagras, de forma tal que el heterodímero pueda unirse preferentemente al objetivo de un dominio de unión en vez de al objetivo del otro dominio de unión. Por ejemplo, en determinadas modalidades, una proteína heterodimérica posee un dominio de unión a CD3 en una cadena y un segundo dominio de unión en otra cadena. Las dos bisagras distintas en las dos cadenas pueden permitir que el heterodímero se una al segundo objetivo primero, y en segundo lugar a un componente de CD3. Por lo tanto, el heterodímero puede capturar linfocitos T de $CD3^+$ a las segundas células que expresan el objetivo (por ejemplo, células cancerosas o tumorales), que a su vez pueden dañar o destruir las segundas células que expresan el objetivo.

[00134] Algunos ejemplos de secuencias de bisagra, enlazador de extremo carboxilo y enlazador de extremo amino adecuadas para su uso de acuerdo con la presente descripción se muestran en las Tablas 1 y 2 que figuran a continuación. Se muestran otras regiones enlazadoras y de bisagra en las SEQ ID NO: 241-244, 601, 78, 763-791, 228, 379-434, 618-749 de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia).

Tabla 1. Ejemplos de bisagras y enlazadores

Región bisagra	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
Bisagra sss(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPSS	SEQ ID NO:121
Bisagra csc(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:122
Bisagra ssc(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:123
Bisagra scc(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPCS	SEQ ID NO:124
Bisagra css(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPSS	SEQ ID NO:125
Bisagra scs(s)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSS	SEQ ID NO:126
Bisagra ccc(s)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCS	SEQ ID NO:127
Bisagra ccc(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:128
Bisagra sss(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPSP	SEQ ID NO:129
Bisagra csc(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:130
Bisagra ssc(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTSPPCP	SEQ ID NO:131
Bisagra scc(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPCP	SEQ ID NO:132

Bisagra css(p)-hIgG1	EPKSCDKTHTSPPSP	SEQ ID NO:133
Bisagra scs(p)-hIgG1	EPKSSDKTHTCPPSP	SEQ ID NO:134
Scppcp	SCPPCP	SEQ ID NO:135
STD1	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:136
STD2	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNYGGGGSGGGGSG GGGSGNS	SEQ ID NO:137
H1	NS	SEQ ID NO:138
H2	GGGGSGNS	SEQ ID NO:139
H3	NYGGGGSGNS	SEQ ID NO:140
H4	GGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:141
H5	NYGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:142
H6	GGGGSGGGGSGGGGSGNS	SEQ ID NO:143
H7	GCPPCPNS	SEQ ID NO:144
$(G_4S)_3$	GGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:145
H105	SGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:146
$(G_4S)_4$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	SEQ ID NO:147
H75 (mutante cuádruple de NKG2A)	QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS	SEQ ID NO:148
H83 (derivado de NKG2A)	SSLNTGTQMAGHSPNS	SEQ ID NO:149
H106 (derivado de NKG2A)	QRHNNSSLNTGTQMAGHS	SEQ ID NO:150
H81 (derivado de NKG2D)	EVQIPLTESYSPNS	SEQ ID NO:151
H91 (derivado de NKG2D)	NSLANQEVQIPLTESYSPNS	SEQ ID NO:152
H94	SGGGGSGGGGSGGGGSPNS	SEQ ID NO:153
H111	SGGGGSGGGGSGGGGSPGS	SEQ ID NO:196

Tabla 2. Ejemplos de bisagras y enlazadores (derivados de bisagra H7, región de tallo de una lectina C de tipo II o región interdominio de una proteína transmembrana de tipo I)

Región bisagra	Secuencia de aminoácidos	Molécula y/o bisagra de la cual se deriva	SEQ ID NO:
H16	LSVKADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:154
H17	LSVKADFLTPSISCPPCPNS	CD80 + H7	SEQ ID NO:155
H18	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:156
H19	LSVLANFSQPEISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:157
H20	LKIQERVSKPKISNS	CD2	SEQ ID NO:158
H21	LKIQERVSKPKISCPPCPNS	CD2 + H7	SEQ ID NO:159
H22	LNVSERPFPPHIQNS	CD22	SEQ ID NO:160
H23	LDVSERPFPPHIQSCPPCPNS	CD22 + H7	SEQ ID NO:161
H24	REQLAEVTLSLKANS	CD80	SEQ ID NO:162
H25	REQLAEVTLSLKACPPCPNS	CD80 + H7	SEQ ID NO:163
H26	RIHQMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:164
H27	RIHQMNSELSVLACPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:165
H28	DTKGKNVLEKIFSNS	CD2	SEQ ID NO:166
H30	LPPETQESQEVTLNS	CD22	SEQ ID NO:167
H32	RIHLNVSERPFPPNS	CD22	SEQ ID NO:168
H33	RIHLNVSERPFPPCPPCPNS	CD22 + H7	SEQ ID NO:169
H36	GCPPCPGGGGSNS	H7	SEQ ID NO:170
H40	GCPPCPANS	H7	SEQ ID NO:171
H41	GCPPCPANS	H7	SEQ ID NO:172
H42	GCPPCPNS	H7	SEQ ID NO:173

H44	GGGASCPPCPGNS	H7	SEQ ID NO:174
H45	GGGASCPPCAGNS	H7	SEQ ID NO:175
H46	GGGASCPPCANS	H7	SEQ ID NO:176
H47	LSVKADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:177
H48	ADFLTPSIGNS	CD80	SEQ ID NO:178
H50	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:179
H51	LSVLANFSQPEIGNS	CD86	SEQ ID NO:180
H52	SQPEIVPISNS	CD86	SEQ ID NO:181
H53	SQPEIVPISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:182
H54	SVLANFSQPEISCPPCPNS	CD86 + H7	SEQ ID NO:183
H55	RIHQMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:184
H56	QMNSELSVLANS	CD86	SEQ ID NO:185
H57	VSERPFPPNS	CD22	SEQ ID NO:186
H58	KPFFTCGSADTCPNS	CD72	SEQ ID NO:187
H59	KPFFTCGSADTCPNS	CD72	SEQ ID NO:188
H60	QYNCPGQYTFSMPNS	CD69	SEQ ID NO:189
H61	EPAFTPGPNIELQKDSDCPNS	CD94	SEQ ID NO:190
H62	QRHNNSSLNTRTQKARHCPNS	NKG2A	SEQ ID NO:191
H63	NSLFNQEVQIPLTESYCPNS	NKG2D	SEQ ID NO:192

[00135] En determinadas modalidades, una proteína o polipéptido de unión a CD3 de la descripción puede comprender un “dominio de dimerización de inmunoglobulina” o “dominio de heterodimerización de inmunoglobulina”.

[00136] Tal como se usa en la presente, un “dominio de dimerización de inmunoglobulina” o “dominio de heterodimerización de inmunoglobulina” hace referencia a un dominio de inmunoglobulina de una cadena de polipéptidos que preferentemente interactúa o se

asocia a un dominio de inmunoglobulina distinto de otra cadena de polipéptidos, donde la interacción de los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina distintos contribuye sustancialmente o promueve de forma eficaz la heterodimerización de la primera y segunda cadenas de polipéptidos (es decir, la formación de un dímero entre dos cadenas de polipéptidos distintas, que también se denomina "heterodímero" o "proteína heterodimérica"). Las interacciones entre los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina "contribuyen sustancialmente o promueven de forma eficaz" la heterodimerización de la primera y segunda cadenas de polipéptidos si hay una reducción estadísticamente significativa en la dimerización entre la primera y la segunda cadenas de polipéptidos en ausencia del dominio de heterodimerización de inmunoglobulina de la primera cadena de polipéptidos y/o el dominio de heterodimerización de inmunoglobulina de la segunda cadena de polipéptidos. En determinadas modalidades, cuando la primera y la segunda cadenas de polipéptidos se expresan de manera conjunta, al menos 60 %, al menos alrededor de 60 % a alrededor de 70 %, al menos alrededor de 70 % a alrededor de 80 %, al menos 80 % a alrededor de 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de la primera y la segunda cadenas de polipéptidos forman heterodímeros entre sí. Los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina representativos incluyen un dominio CH1 de inmunoglobulina, un dominio CL1 de inmunoglobulina (por ejemplo, isotipos Cκ o Cλ), o derivados de estos, que incluyen los dominios CH1 y CL de inmunoglobulina de tipo salvaje y los dominios CH1 y CL de inmunoglobulina alterados (o mutados), tal como se proporciona en la presente.

[00137] Pueden utilizarse dominios de dimerización/heterodimerización donde se desee formar heterodímeros a partir de dos cadenas de polipéptidos no idénticas, donde una o

ambas cadenas de polipéptidos comprenden un dominio de unión. En determinadas modalidades, un elemento de cadena de polipéptidos de determinados heterodímeros descritos en la presente no contiene un dominio de unión. Tal como se indicó anteriormente, una proteína heterodimérica de la presente descripción comprende un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina en cada cadena de polipéptidos. Los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina de las cadenas de polipéptidos de un heterodímero son distintos entre sí y, por lo tanto, pueden modificarse de manera diferencia para facilitar la heterodimerización de ambas cadenas y para minimizar la heterodimerización de cada cadena. Los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina proporcionados en la presente permiten una heterodimerización eficaz entre distintos polipéptidos y facilitar la purificación de la proteína heterodimérica resultante.

[00138] Como se proporciona en la presente, los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina útiles para promover la heterodimerización de dos polipéptidos distintos de cadena simple (por ejemplo, uno corto y uno largo) de acuerdo con la presente descripción incluyen los dominios CH1 y CL de inmunoglobulina, por ejemplo, los dominios CH1 y CL humanos. En determinadas modalidades, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es un dominio CH1 de tipo salvaje, tal como un dominio CH1 de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM de tipo salvaje. En modalidades adicionales, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es un dominio CH1 de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM humana de tipo salvaje tal como se establece en las SEQ ID NO:114, 186-192 y 194, respectivamente, de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia). En determinadas modalidades, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es un dominio CH1 de IgG1

humana de tipo salvaje tal como se establece en la SEQ ID NO:114 de US 2013/0129723 (dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia).

[00139] En modalidades adicionales, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es un dominio CH1 de inmunoglobulina alterado, tal como un dominio CH1 de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 IgD, IgE o IgM alterado. En determinadas modalidades, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es un dominio CH1 de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM humana alterado. En otras modalidades adicionales, un residuo de cisteína de un dominio CH1 de tipo salvaje (por ejemplo, un CH1 humano) implicado en la formación de un enlace disulfuro con un dominio CL de inmunoglobulina de tipo salvaje (por ejemplo, un CL humano) se elimina o se sustituye en el dominio CH1 de inmunoglobulina alterado, de manera tal que no se forme un enlace disulfuro entre el dominio CH1 alterado y el dominio CL de tipo salvaje.

[00140] En determinadas modalidades, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es un dominio CL de tipo salvaje, tal como un dominio Cκ de tipo salvaje o un dominio Cλ de tipo salvaje. En determinadas modalidades, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es un dominio Cκ humano o Cλ humano de tipo salvaje tal como se establece en las SEQ ID NO:112 y 113, respectivamente, de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia). En modalidades adicionales, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es un dominio CL de inmunoglobulina alterado, tal como un dominio Cκ o Cλ alterado, por ejemplo, un dominio Cκ humano o Cλ humano alterado.

[00141] En determinadas modalidades, un residuo de cisteína de un dominio CL de tipo salvaje (por ejemplo, un CL humano) implicado en la formación de un enlace disulfuro con un dominio CH1 de inmunoglobulina de tipo salvaje (por ejemplo, un CH1 humano) se elimina o se sustituye en el dominio CL de inmunoglobulina alterado. Dichos dominios CL alterados pueden comprender además una deleción de aminoácidos en sus extremos amino. Se establece un ejemplo de dominio Cκ en la SEQ ID NO:141 de US 2013/0129723 (dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia), donde se elimina tanto la primera arginina como la última cisteína del dominio Ck humano de tipo salvaje. En determinadas modalidades, solo la última cisteína del dominio Ck humano de tipo salvaje se elimina en el dominio Ck alterado porque la primera arginina eliminada del dominio Ck humano de tipo salvaje puede proporcionarla un enlazador que tenga una arginina en su extremo carboxilo y enlace el extremo amino del dominio Ck alterado con otro dominio (por ejemplo, una subregión de inmunoglobulina, tal como una subregión que comprende los dominios CH2 y CH3 de inmunoglobulina). Se establece un ejemplo de dominio Cλ en la SEQ ID NO:140 de US 2013/0129723 (dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia), donde se elimina la primera arginina de un dominio Cλ humano de tipo salvaje y la cisteína implicada en la formación de un enlace disulfuro con una cisteína en un dominio CH1 se sustituye con una serina.

[00142] En modalidades adicionales, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es un dominio Cκ alterado que contiene una o más sustituciones de aminoácidos, en comparación con un dominio Cκ de tipo salvaje, en posiciones que pueden verse implicadas en la formación de la red de enlaces hidrógeno intercatenarios en una interfaz Cκ-Cκ. Por ejemplo, en determinadas modalidades, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es

un dominio Cκ humano alterado que posee uno o más aminoácidos en las posiciones N29, N30, Q52, V55, T56, S68 o T70 que se sustituyen con un aminoácido distinto. La numeración de los aminoácidos se basa en sus posiciones en la secuencia de Cκ humano alterada de la SEQ ID NO:141 de US 2013/0129723 (dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia). En determinadas modalidades, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina es un dominio Cκ humano alterado que posee una, dos, tres o cuatro sustituciones de aminoácidos en las posiciones N29, N30, V55 o T70. El aminoácido utilizado como sustituido de las posiciones antemencionadas puede ser una alanina, o un residuo de aminoácido con un resto de cadena lateral en volumen tal como arginina, triptófano, tirosina, glutamato, glutamina o lisina. Otros residuos de aminoácidos que pueden utilizarse para sustituir residuos de aminoácidos de la secuencia de Cκ humano de tipo salvaje en las posiciones antemencionadas (por ejemplo, N30) incluyen aspartato, metionina, serina y fenilalanina. Los ejemplos de dominios Cκ humanos alterados se establecen en las SEQ ID NO:142-178 de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia). Los dominios Cκ alterados son aquellos que facilitan la heterodimerización con un dominio CH1, pero minimizan la homodimerización con otro dominio Cκ. Los dominios Cκ alterados representativos se establecen en las SEQ ID NO:160 (N29W V55A T70A), 161 (N29Y V55A T70A), 202 (T70E N29A N30A V55A), 167 (N30R V55A T70A), 168 (N30K V55A T70A), 170 (N30E V55A T70A), 172 (V55R N29A N30A), 175 (N29W N30Y V55A T70E), 176 (N29Y N30Y V55A T70E), 177 (N30E V55A T70E), 178 (N30Y V55A T70E), 838 (N30D V55A T70E), 839 (N30M V55A T70E), 840 (N30S V55A T70E) y 841 (N30F V55A T70E) de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia).

[00143] En determinadas modalidades, de manera adicional o

alternativa a las mutaciones de los dominios Ck descritos en la presente, ambos dominios de heterodimerización de inmunoglobulina (es decir, los dominios CH1 y CL de inmunoglobulina) de un heterodímero de polipéptido poseen mutaciones, de forma tal que los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina resultantes formen puentes salinos (es decir, interacciones iónicas) entre los residuos de aminoácidos en los sitios mutados. Por ejemplo, los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina de un heterodímero de polipéptido pueden ser un dominio CH1 mutado junto con un dominio Ck mutado. En el dominio CH1 mutado, la valina de la posición 68 (V68) del dominio CH1 humano de tipo salvaje se sustituye con un residuo de aminoácido con carga negativa (por ejemplo, aspartato o glutamato), mientras que la leucina de la posición 29 (L29) de un dominio Ck humano mutado donde se eliminó la primera arginina y la última cisteína se sustituye con un residuo de aminoácido que posee una carga positiva (por ejemplo, lisina, arginina o histidina). La interacción carga-carga entre el residuo de aminoácido que posee una carga negativa del dominio CH1 mutado resultante y el residuo de aminoácido que posee una carga positiva del dominio Ck mutado resultante forma un puente salino, que estabiliza la interfaz heterodimérica entre los dominios Ck y CH1 mutados. De manera alternativa, V68 del CH1 de tipo salvaje puede sustituirse con un residuo de aminoácido que posee una carga positiva, mientras que L29 de un dominio Ck humano mutado en el que se eliminó la primera arginina y la última cisteína puede sustituirse con un residuo de aminoácido que posee una carga negativa. Los ejemplos de secuencias de CH1 mutadas en las que V68 se sustituye por un aminoácido con una carga negativa o positiva se establecen en las SEQ ID NO:844 y 845 de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia). Los ejemplos de secuencias de Ck mutadas en las que L29 se sustituye por un aminoácido con una carga negativa o positiva se

establecen en las SEQ ID NO:842 y 843 de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia).

[00144] Las posiciones que no sean V68 del dominio CH1 humano y L29 del dominio Ck humano pueden sustituirse con aminoácidos que poseen cargas opuestas para producir interacciones iónicas entre los aminoácidos de manera adicional o alternativa a las mutaciones de V68 del dominio CH1 y L29 del dominio Ck. Dichas posiciones pueden identificarse mediante cualquier método adecuado, incluso mutagénesis aleatoria, análisis de la estructura cristalina del par CH1-Ck para identificar residuos de aminoácidos en la interfaz CH1-Ck, e identificar además posiciones adecuadas entre los residuos de aminoácidos en la interfaz CH1-Ck mediante el uso de un conjunto de criterios (por ejemplo, propensidad de participación en interacciones iónicas, proximidad a un posible residuo compañero, etc.).

[00145] En determinadas modalidades, los heterodímeros de polipéptidos de la presente descripción contienen solamente un par de dominios de heterodimerización de inmunoglobulina. Por ejemplo, una primera cadena de un heterodímero de polipéptido puede comprender un dominio CH1 como un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina, mientras que una segunda cadena puede comprender un dominio CL (por ejemplo, un Cκ o Cλ) como dominio de heterodimerización de inmunoglobulina. De manera alternativa, una primera cadena puede comprender un dominio CL (por ejemplo, un Cκ o Cλ) como dominio de heterodimerización de inmunoglobulina, mientras que una segunda cadena puede comprender un dominio CH1 como dominio de heterodimerización de inmunoglobulina. Tal como se establece en la presente, los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina de la primera y segunda cadenas son capaces de asociarse para formar una proteína heterodimérica de la presente descripción.

[00146] En determinadas modalidades adicionales, las proteínas heterodiméricas de la presente descripción pueden tener dos pares de dominios de heterodimerización de inmunoglobulina. Por ejemplo, una primera cadena de un heterodímero puede comprender dos dominios CH1, mientras que una segunda cadena puede tener dos dominios CL que se asocian con los dos dominios CH1 de la primera cadena. De manera alternativa, una primera cadena puede comprender dos dominios CL, mientras que una segunda cadena puede tener dos dominios CH1 que se asocian con los dos dominios CL de la primera cadena. En determinadas modalidades, una primera cadena de polipéptidos comprende un dominio CH1 y un dominio CL, mientras que una segunda cadena de polipéptidos comprende un dominio CL y un dominio CH1 que se asocian con el dominio CH1 y el dominio CL, respectivamente, de la primera cadena de polipéptidos.

[00147] En las modalidades en las que una proteína heterodimérica comprende solamente un par de heterodimerización (es decir, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina en cada cadena), el dominio de heterodimerización de inmunoglobulina de cada cadena puede encontrarse en el extremo amino con respecto a la región constante de inmunoglobulina de dicha cadena. De manera alternativa, el dominio de heterodimerización de inmunoglobulina de cada cadena puede encontrarse en el extremo carboxilo con respecto a la región constante de inmunoglobulina de dicha cadena.

[00148] En las modalidades en las que una proteína heterodimérica comprende dos pares de heterodimerización (es decir, dos dominios de heterodimerización de inmunoglobulina en cada cadena), ambos dominios de heterodimerización de inmunoglobulina de cada cadena pueden encontrarse en el extremo amino con respecto a la región constante de inmunoglobulina de dicha cadena. De manera

alternativa, ambos dominios de heterodimerización de inmunoglobulina de cada cadena pueden encontrarse en el extremo carboxilo con respecto a la región constante de inmunoglobulina de dicha cadena. En modalidades adicionales, un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina en cada cadena puede ubicarse en el extremo amino con respecto a la región constante de inmunoglobulina de dicha cadena, mientras que el otro dominio de heterodimerización de inmunoglobulina de cada cadena puede ubicarse en el extremo carboxilo con respecto a la región constante de inmunoglobulina de dicha cadena. Dicho de otra forma, en dichas modalidades, la región constante de inmunoglobulina se interpone entre los dos dominios de heterodimerización de inmunoglobulina de cada cadena.

[00149] Tal como se indica en la presente, en determinadas modalidades, los polipéptidos de unión a CD3 de la presente descripción comprenden una región constante de inmunoglobulina (también denominada región constante) de una cadena de polipéptidos. La inclusión de una región constante de inmunoglobulina muestra la depuración de las proteínas homodiméricas y heterodiméricas formadas a partir de dos cadenas de polipéptidos de unión a CD3 de la circulación luego de su administración a un sujeto. Mediante mutaciones u otras alteraciones, una región constante de inmunoglobulina permite además una modulación relativamente sencilla de las funciones efectoras de polipéptidos diméricos (por ejemplo, ADCC, ADCP, CDC, fijación de complementos y unión a receptores de Fc), que puede aumentarse o disminuirse en función de la enfermedad que se trata, tal como se conoce en la técnica y se describe en la presente. En determinadas modalidades, una región constante de inmunoglobulina de una o ambas cadenas de polipéptidos de los heterodímeros y homodímeros de polipéptidos de la presente descripción será capaz

de mediar una o más de estas funciones efectoras. En otras modalidades, una o más de estas funciones efectoras se encuentran reducidas o ausentes en una región constante de inmunoglobulina de una o ambas de las cadenas de polipéptidos de los heterodímeros y homodímeros de polipéptidos de la presente descripción, en comparación con una región constante de inmunoglobulina de tipo salvaje correspondiente. Por ejemplo, para que los polipéptidos de unión a CD3 diméricos provoquen la RTCC, tal como, por ejemplo, mediante la inclusión de un segundo dominio de unión, una región constante de inmunoglobulina puede tener una función efectora reducida o nula con respecto a una región constante de inmunoglobulina de tipo salvaje correspondiente.

[00150] Una región constante de inmunoglobulina presente en los polipéptidos de unión a CD3 de la presente descripción puede comprender o se deriva de parte o la totalidad de: un dominio CH2, un dominio CH3, un dominio CH4 o cualquier combinación de estos. Por ejemplo, una región constante de inmunoglobulina puede comprender un dominio CH2, un dominio CH3, tanto el dominio CH2 como CH3, tanto el dominio CH3 como CH4, dos dominios CH3, un dominio CH4, dos dominios CH4 y un dominio CH2 y parte de un dominio CH3.

[00151] Un dominio CH2 que puede formar una región constante de inmunoglobulina de un polipéptido de unión a CD3 de la presente descripción puede ser un dominio CH2 de inmunoglobulina de tipo salvaje o un dominio CH2 alterado de este de determinadas clases o subclases de inmunoglobulina (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 o IgD) y de diversas especies (que incluyen seres humanos, ratones, ratas y otros mamíferos).

[00152] En determinadas modalidades, un dominio CH2 es un dominio

CH2 de inmunoglobulina humana de tipo salvaje, tal como los dominios CH2 de tipo salvaje de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 o IgD humana, tal como se establece en las SEQ ID NO:115, 199-201 y 195-197, respectivamente, de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia). En determinadas modalidades, el dominio CH2 es un dominio CH2 de IgG1 humana de tipo salvaje tal como se establece en la SEQ ID NO:115 de US 2013/0129723 (dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia).

[00153] En determinadas modalidades, un dominio CH2 es una región CH2 de inmunoglobulina alterada (por ejemplo, un dominio CH2 de IgG1 humana alterado) que comprende una sustitución de aminoácidos en la asparagina de la posición 297 (por ejemplo, de asparagina a alanina). Dicha sustitución de aminoácidos reduce o elimina la glicosilación en este sitio y abroga la unión de Fc eficaz a FcγR y C1q. La secuencia de un dominio CH2 de IgG1 humana alterado con una sustitución de Asn a Ala en la posición 297 se establece en la SEQ ID NO:324 de US 2013/0129723 (dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia).

[00154] En determinadas modalidades, un dominio CH2 es una región CH2 de inmunoglobulina alterada (por ejemplo, un dominio CH2 de IgG1 humana alterado) que comprende al menos una sustitución o eliminación en las posiciones 234 a 238. Por ejemplo, una región CH2 de inmunoglobulina puede comprender una sustitución en la posición 234, 235, 236, 237 o 238, las posiciones 234 y 235, las posiciones 234 y 236, las posiciones 234 y 237, las posiciones 234 y 238, las posiciones 234-236, las posiciones 234, 235 y 237, las posiciones 234, 236 y 238, las posiciones 234, 235, 237 y 238, las posiciones 236-238 o cualquier otra combinación de dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos de las posiciones 234-238. De manera

adicional o alternativa, una región CH2 alterada puede comprender una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) deleciones de aminoácidos en las posiciones 234-238, por ejemplo, en una de las posiciones 236 o 237 mientras que se sustituye la otra posición. La o las mutaciones que anteceden disminuyen o eliminan la actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o capacidad de unión al receptor de Fc de un heterodímero de polipéptido que comprende el dominio CH2 alterado. En determinadas modalidades, los residuos de aminoácidos en una o más de las posiciones 234-238 se reemplazaron con uno o más residuos de alanina. En modalidades adicionales, se eliminó solo uno de los residuos de aminoácidos de las posiciones 234-238, mientras que uno o más de los aminoácidos restantes de las posiciones 234-238 puede sustituirse con otro aminoácido (por ejemplo, alanina o serina).

[00155] En otras modalidades determinadas, un dominio CH2 es una región CH2 de inmunoglobulina alterada (por ejemplo, un dominio CH2 de IgG1 humana alterado) que comprende una o más sustituciones en las posiciones 253, 310, 318, 320, 322 y 331. Por ejemplo, una región CH2 de inmunoglobulina puede comprender una sustitución en la posición 253, 310, 318, 320, 322 o 331, las posiciones 318 y 320, las posiciones 318 y 322, las posiciones 318, 320 y 322, o cualquier otra combinación de dos, tres, cuatro, cinco o seis aminoácidos en las posiciones 253, 310, 318, 320, 322 y 331. La o las mutaciones que anteceden disminuyen o eliminan la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) de un heterodímero de polipéptido que comprende el dominio CH2 alterado.

[00156] En determinadas modalidades adicionales, además de la sustitución de aminoácidos de la posición 297, una región CH2 alterada (por ejemplo, un dominio CH2 de IgG1 humana alterado) puede comprender además una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o

cinco) sustituciones adicionales en las posiciones 234-238. Por ejemplo, una región CH2 de inmunoglobulina puede comprender una sustitución en las posiciones 234 y 297, las posiciones 234, 235 y 297, las posiciones 234, 236 y 297, las posiciones 234-236 y 297, las posiciones 234, 235, 237 y 297, las posiciones 234, 236, 238 y 297, las posiciones 234, 235, 237, 238 y 297, las posiciones 236-238 y 297, o cualquier combinación de dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos de las posiciones 234-238 además de la posición 297. De manera adicional o alternativa, una región CH2 alterada puede comprender una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro o cinco) deleciones de aminoácidos en las posiciones 234-238, tal como en la posición 236 o la posición 237. La o las mutaciones adicionales disminuyen o eliminan la actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o capacidad de unión al receptor de Fc de un heterodímero de polipéptido que comprende el dominio CH2 alterado. En determinadas modalidades, los residuos de aminoácidos en una o más de las posiciones 234-238 se reemplazaron con uno o más residuos de alanina. En modalidades adicionales, se eliminó solo uno de los residuos de aminoácidos de las posiciones 234-238, mientras que uno o más de los aminoácidos restantes de las posiciones 234-238 puede sustituirse con otro aminoácido (por ejemplo, alanina o serina).

[00157] En determinadas modalidades, además de una o más (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5) sustituciones de aminoácidos de las posiciones 234-238, una región CH2 mutada (por ejemplo, un dominio CH2 de IgG1 mutada alterado) de una proteína de fusión de la presente descripción puede contener uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6) sustituciones de aminoácidos adicionales (por ejemplo, sustituidos con alanina) en una o más posiciones implicadas en la fijación del complemento (por ejemplo, en las posiciones I253, H310, E318, K320, K322 o P331). Los ejemplos de regiones CH2 de

inmunoglobulina mutadas incluyen regiones CH2 de IgG1, IgG2, IgG4 humana y IgG2a de ratón con sustituciones de alanina en las posiciones 234, 235, 237 (de estar presentes), 318, 320 y 322. Un ejemplo de región CH2 de inmunoglobulina mutada es la región CH2 de IGHG2c de ratón con sustituciones de alanina en L234, L235, G237, E318, K320 y K322.

[00158] En otras modalidades adicionales, además de la sustitución de aminoácidos en la posición 297 y las deleciones o sustituciones en las posiciones 234-238, una región CH2 alterada (por ejemplo, un dominio CH2 de IgG1 humana alterado) puede comprender además una o más (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) sustituciones adicionales en las posiciones 253, 310, 318, 320, 322 y 331. Por ejemplo, una región CH2 de inmunoglobulina puede comprender (1) una sustitución en la posición 297, (2) una o más sustituciones o deleciones, o una combinación de estas, en las posiciones 234-238, y una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6) sustituciones de aminoácidos en las posiciones I253, H310, E318, K320, K322 y P331, tales como una, dos, tres sustituciones en las posiciones E318, K320 y K322. Los aminoácidos de las posiciones antemencionadas pueden sustituirse con alanina o serina.

[00159] En determinadas modalidades, un polipéptido de la región CH2 de inmunoglobulina comprende: (i) una sustitución de aminoácidos en las asparaginas de la posición 297 y una sustitución de aminoácidos en la posición 234, 235, 236 o 237; (ii) una sustitución de aminoácidos en la asparagina de la posición 297 y sustituciones de aminoácidos en dos de las posiciones 234-237; (iii) una sustitución de aminoácidos en la asparagina de la posición 297 y sustituciones de aminoácidos en tres de las posiciones 234-237; (iv) una sustitución de aminoácidos en la asparagina de la posición 297, sustituciones de aminoácidos en las

posiciones 234, 235 y 237, y una deleción de aminoácidos en la posición 236; (v) sustituciones de aminoácidos en tres de las posiciones 234-237 y sustituciones de aminoácidos en las posiciones 318, 320 y 322; o (vi) sustituciones de aminoácidos en tres de las posiciones 234-237, una deleción de aminoácidos en la posición 236 y sustituciones de aminoácidos en las posiciones 318, 320 y 322.

[00160] Los ejemplos de regiones CH2 de inmunoglobulina alteradas con sustituciones de aminoácidos en la asparagina de la posición 297 incluyen: región CH2 de IgG1 humana con sustituciones de alanina en L234, L235, G237 y N297 y una deleción en G236 (SEQ ID NO:325 de US 2013/0129723, dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia), región CH2 de IgG2 humana con sustituciones de alanina en V234, G236 y N297 (SEQ ID NO:326 de US 2013/0129723, dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia), región CH2 de IgG4 humana con sustituciones de alanina de F234, L235, G237 y N297 y una deleción de G236 (SEQ ID NO:322 de US 2013/0129723, dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia), región CH2 de IgG4 humana con sustituciones de alanina en F234 y N297 (SEQ ID NO:343 de US 2013/0129723, dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia), una región CH2 de IgG4 humana con sustituciones de alanina en L235 y N297 (SEQ ID NO:344 de US 2013/0129723, dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia), una región CH2 de IgG4 humana con sustituciones de alanina en G236 y N297 (SEQ ID NO:345 de US 2013/0129723, dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia) y una región CH2 de IgG4 humana con sustituciones de alanina en G237 y N297 (SEQ ID NO:346 de US 2013/0129723, dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia).

[00161] En determinadas modalidades, además de las sustituciones de

aminoácidos descritas anteriormente, una región CH2 alterada (por ejemplo, un dominio CH2 de IgG1 humana alterado) puede contener una o más sustituciones de aminoácidos adicionales en una o más posiciones que no sean las posiciones antemencionadas. Dichas sustituciones de aminoácidos pueden ser sustituciones de aminoácidos conservadoras o no conservadoras. Por ejemplo, en determinadas modalidades, P233 puede cambiarse por E233 en una región CH2 de IgG2 alterada (ver, por ejemplo, la SEQ ID NO:326 de US 2013/0129723, dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia). De manera adicional o alternativa, en determinadas modalidades, la región CH2 alterada puede contener una o más inserciones, deleciones, o ambas, de aminoácidos. La una o más inserciones, deleciones o sustituciones pueden encontrarse en cualquier parte de una región CH2 de inmunoglobulina, tal como el extremo N o C de una región CH2 de inmunoglobulina de tipo salvaje resultante de la unión de la región CH2 con otra región (por ejemplo, un dominio de unión o un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina) a través de una bisagra.

[00162] En determinadas modalidades, una región CH2 alterada de un polipéptido de la presente descripción comprende o es una secuencia que es al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % idéntica a una región CH2 de inmunoglobulina de tipo salvaje, tal como la región CH2 de inmunoglobulina de la IgG1, IgG2 o IgG4 humana de tipo salvaje, o IgG2a de ratón (por ejemplo, IGHG2c).

[00163] Una región CH2 de inmunoglobulina alterada de un polipéptido de unión a CD3 de la presente descripción puede derivarse de una región CH2 de diversos isotipos de inmunoglobulina, tales como IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 e

IgD, de diversas especies (que incluyen seres humanos, ratones, ratas y otros mamíferos). En determinadas modalidades, una región CH2 de inmunoglobulina alterada en una proteína de fusión de la presente descripción puede derivarse de una región CH2 de IgG1, IgG2 o IgG4 humana, o IgG2a de ratón (por ejemplo, IGHG2c), cuyas secuencias se establecen en las SEQ ID NO:115, 199, 201 y 320 de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia).

[00164] En determinadas modalidades, un dominio CH2 alterado es un dominio CH2 de IgG1 humana con sustituciones de alanina en las posiciones 235, 318, 320 y 322 (es decir, un dominio CH2 de IgG1 humana con sustituciones de L235A, E318A, K320A y K322A) (SEQ ID NO:595 de US 2013/0129723, dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia), y opcionalmente una mutación de N297 (por ejemplo, a alanina). En determinadas modalidades adicionales, un dominio CH2 alterado es un dominio CH2 de IgG1 humana con sustituciones de alanina en las posiciones 234, 235, 237, 318, 320 y 322 (es decir, un dominio CH2 de IgG1 humana con sustituciones de L234A, L235A, G237A, E318A, K320A y K322A) (SEQ ID NO:596 de US 2013/0129723, dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia), y opcionalmente una mutación de N297 (por ejemplo, a alanina).

[00165] En determinadas modalidades, un dominio CH2 alterado es un dominio CH2 de IgG1 humana alterado con mutaciones conocidas en la técnica que potencian actividades inmunológicas tales como ADCC, ADCP, CDC, fijación del complemento, unión al receptor de Fc o cualquier combinación de estos.

[00166] El dominio CH3 que puede formar una región constante de inmunoglobulina de un polipéptido de unión a CD3 de la presente

descripción puede ser un dominio CH3 de inmunoglobulina de tipo salvaje o un dominio CH3 alterado de este de determinadas clases o subclases de inmunoglobulina (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE, IgM) de diversas especies (que incluyen seres humanos, ratones, ratas y otros mamíferos). En determinadas modalidades, un dominio CH3 es un dominio CH3 de inmunoglobulina humana de tipo salvaje, tal como los dominios CH3 de tipo salvaje de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM humana, tal como se establece en las SEQ ID NO:116, 208-210, 204-207 y 212, respectivamente, de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia). En determinadas modalidades, el dominio CH3 es un dominio CH3 de IgG1 humana de tipo salvaje tal como se establece en la SEQ ID NO:116 de US 2013/0129723 (dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia). En determinadas modalidades, un dominio CH3 es un dominio CH3 de inmunoglobulina humana alterado, tal como un dominio CH3 alterado basado o derivado de un dominio CH3 de tipo salvaje de anticuerpos de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgD, IgE o IgM humana. Por ejemplo, un dominio CH3 alterado puede ser un dominio CH3 de IgG1 humana con una o dos mutaciones en las posiciones H433 y N434 (las posiciones se numeran de acuerdo con la numeración EU). Las mutaciones en dichas posiciones pueden verse implicadas en la fijación del complemento. En determinadas modalidades adicionales, un dominio CH3 alterado puede ser un dominio CH3 de IgG1 humana, pero con una o dos sustituciones de aminoácidos en la posición F405 o Y407. Los aminoácidos de dichas posiciones se ven implicados en la interacción con otro dominio CH3. En determinadas modalidades, un dominio CH3 alterado puede ser un dominio CH3 de IgG1 humana alterado con una deleción de su última lisina. La secuencia de este dominio CH3 alterado se establece en la SEQ ID NO:761 de US 2013/0129723 (dicha secuencia se incorpora a la presente mediante esta referencia).

[00167] En determinadas modalidades, los polipéptidos de unión a CD3 que forman un heterodímero de polipéptido comprenden un par de CH3 que comprende mutaciones denominadas “botones en ojales” (ver Marvin y Zhu, Acta Pharmacologica Sinica 26:649-58, 2005; Ridgway et ál., Protein Engineering 9:617-21, 1966). Más específicamente, pueden introducirse mutaciones en cada uno de los dos dominios CH3 de cada cadena de polipéptidos, de forma tal que la complementariedad estérica necesaria para la asociación CH3/CH3 obligue a estos dos dominios CH3 a emparejarse entre sí. Por ejemplo, un dominio CH3 en un polipéptido de cadena simple de un heterodímero de polipéptido puede contener una mutación T366W (una mutación de “botón”, que sustituye un aminoácido pequeño con uno más grande), y un dominio CH3 del otro polipéptido de cadena simple del heterodímero de polipéptido puede contener una mutación Y407A (una mutación de “ojal”, que sustituye a un aminoácido más grande por uno más pequeño). Otros ejemplos de mutaciones de botón en ojal incluyen (1) una mutación T366Y en un dominio CH3 y una Y407T en el otro dominio CH3, y (2) una mutación T366W en un dominio CH3 y mutaciones T366S, L368A y Y407V en el otro dominio CH3.

[00168] El dominio CH4 que puede formar una región constante de inmunoglobulina de los polipéptidos de unión a CD3 de la presente descripción puede ser un dominio CH4 de inmunoglobulina de tipo salvaje o un dominio CH4 de inmunoglobulina alterado de este de moléculas de IgE o IgM. En determinadas modalidades, el dominio CH4 es un dominio CH4 de inmunoglobulina de tipo salvaje, tal como los dominios CH4 de tipo salvaje de moléculas de IgE e IgM humanas, tal como se establece en las SEQ ID NO:213 y 214, respectivamente, de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia). En determinadas modalidades, un dominio CH4 es un dominio CH4 de inmunoglobulina humana alterado, tal como

un dominio CH4 alterado basado o derivado de un dominio CH4 de moléculas de IgE o IgM humanas, que poseen mutaciones que aumentan o disminuyen una actividad inmunológica que se sabe que está asociada con una región Fc de IgE o IgM.

[00169] En determinadas modalidades, una región constante de inmunoglobulina de los polipéptidos de unión a CD3 de la presente descripción comprende una combinación de dominios CH2, CH3 o CH4 (es decir, más de un dominio de región constante seleccionado de CH2, CH3 y CH4). Por ejemplo, la región constante de inmunoglobulina comprende los dominios CH2 y CH3 o los dominios CH3 y CH4. En determinadas modalidades adicionales, la región constante de inmunoglobulina puede comprender dos dominios CH3 y ningún dominio CH2 o CH4 (es decir, solo dos o más CH3). Los múltiples dominios de región constante que forman una región constante de inmunoglobulina pueden basarse o derivarse de la misma molécula de inmunoglobulina, o la misma clase o subclase de moléculas de inmunoglobulina. En determinadas modalidades, la región constante de inmunoglobulina es una IgG CH2CH3 (por ejemplo, IgG1 CH2CH3, IgG2 CH2CH3 e IgG4 CH2CH3) y puede ser una CH2CH3 humana (por ejemplo, IgG1, IgG2 e IgG4 humana). Por ejemplo, en determinadas modalidades, la región constante de inmunoglobulina comprende (1) dominios CH2 y CH3 de IgG1 humana de tipo salvaje, (2) CH2 de IgG1 humana con una sustitución de N297A (es decir, CH2(N297A)) y CH3 de IgG1 humana de tipo salvaje o (3) CH2(N297A) de IgG1 humana y una CH3 de IgG1 humana alterada con una deleción en la última lisina.

[00170] De manera alternativa, los múltiples dominios de región constante pueden basarse o derivarse de distintas moléculas de inmunoglobulina, o distintas clases o subclases de moléculas de inmunoglobulina. Por ejemplo, en determinadas modalidades, una región constante de inmunoglobulina comprende tanto el dominio CH3

de IgM humana y el dominio CH3 de IgG1 humana. Los múltiples dominios de región constante que forman una región constante de inmunoglobulina pueden enlazarse entre sí de forma directa o pueden enlazarse entre sí a través de uno o más (por ejemplo, alrededor de 2-10) aminoácidos.

[00171] Los ejemplos de regiones constantes de inmunoglobulina se establecen en las SEQ ID NO:305-309, 321, 323, 341, 342, y 762 de US 2013/0129723 (dichas secuencias se incorporan a la presente mediante esta referencia).

[00172] En determinadas modalidades, las regiones constantes de inmunoglobulina de ambos polipéptidos de unión a CD3 de un homodímero o heterodímero de polipéptido son idénticas entre sí. En determinadas modalidades adicionales, una región constante de inmunoglobulina de una cadena de polipéptidos de una proteína heterodimérica es distinta de la región constante de inmunoglobulina de la otra cadena de polipéptidos del heterodímero. Por ejemplo, una región constante de inmunoglobulina de una proteína heterodimérica puede contener un dominio CH3 con una mutación de “botón”, mientras que la otra región constante de inmunoglobulina de la proteína heterodimérica puede contener un dominio CH3 con una mutación de “ojal”.

[00173] La descripción hace referencia a proteínas y polipéptidos de unión a CD3 que pueden comprender cualquiera de las secuencias que se muestran en la Tabla 14. Las secuencias de aminoácidos de las construcciones de polipéptidos pueden incluir o no incluir secuencias señal. Las proteínas de unión a CD3 pueden comprender cualquiera de los dominios de unión a CD3 descritos anteriormente. En algunos aspectos, las proteínas de unión a CD3 comprenden secuencias de aminoácidos V_H o V_L humanizadas, o ambas.

[00174] Se proporcionan en las Tablas 12 y 13 ejemplos de polipéptidos de unión a CD3 biespecíficos. Dichos ejemplos incluyen moléculas de unión anti-PSMA x anti-CD3 (SEQ ID NO:62, 64, 66 y 68), moléculas de unión anti-CD37 x anti-CD3 (SEQ ID NO:72, 74, 76, 78, 80 y 82), moléculas de unión anti-ROR1 x anti-CD3 (SEQ ID NO:100, 104, 108, 112, 116 y 120) y moléculas de unión anti-CD123 x anti-CD3 (SEQ ID NO:197 y 198).

[00175] Las moléculas de unión a CD3 pueden confeccionarse mediante el uso de supercóntigos, tal como se describe en términos generales en US 2013/0129723 y US 2013/0095097, donde cada una se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad. Las proteínas de unión a CD3 pueden comprender dos cadenas de polipéptidos no idénticas, donde cada cadena de polipéptidos comprende un dominio de heterodimerización de inmunoglobulina. Los dominios de heterodimerización de inmunoglobulina de interfaz son distintos. En una modalidad, el dominio de heterodimerización de inmunoglobulina comprende un dominio CH1 o un derivado de este. En otra modalidad, el dominio de heterodimerización de inmunoglobulina comprende un dominio CL o un derivado de este. En una modalidad, el dominio CL es un isotipo Cκ o Cλ o un derivado de este.

[00176] La descripción también incluye ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN o ARN) que codifican dominios de unión a CD3, las proteínas y polipéptidos descritos en la presente, o una o más cadenas de polipéptidos de una proteína de unión a CD3 homodimérica o heterodimérica descrita en la presente. Los ácidos nucleicos de la descripción incluyen ácidos nucleicos que poseen una región que es sustancialmente idéntica a un polinucleótido que se enumera en la Tabla 14, *infra*. En determinadas modalidades, un ácido nucleico de acuerdo con la presente descripción posee una identidad de al

menos 80 %, típicamente al menos alrededor de 90 %, y más típicamente al menos alrededor de 95 % o al menos alrededor de 98 % con respecto a un polinucleótido que codifica polipéptidos que se enumera en la Tabla 14. Los ácidos nucleicos de la descripción incluyen también ácidos nucleicos complementarios. En algunos casos, las secuencias serán completamente complementarias (sin malapareamientos) cuando se alineen. En otros casos, puede haber un malapareamiento de hasta alrededor de un 20 % en las secuencias. En algunas modalidades de la descripción se proporcionan ácidos nucleicos que codifican tanto la primera como la segunda cadenas de polipéptidos de una proteína de unión a CD3 heterodimérica de la descripción. Las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en la presente pueden explotarse mediante el uso de optimización por codones, secuencias degeneradas, mutaciones silenciosas y otras técnicas de ADN para optimizar la expresión en un hospedador en particular, y la presente descripción abarca dichas modificaciones de secuencia.

[00177] La descripción hace referencia a una molécula de ácido nucleico aislada que codifica proteínas, polipéptidos y dominios de unión a CD3 (o partes de estos) descritos en la presente, donde dicha molécula de ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que se establece en las SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 o 59.

[00178] Las moléculas de polinucleótidos que comprenden una secuencia de polinucleótidos deseada se propagan al colocar la molécula en un vector. Se utilizan vectores virales y no virales, que incluyen plásmidos. La selección del plásmido dependerá del tipo de célula en la que se desee la propagación y el propósito de la propagación. Determinados vectores son útiles para amplificar y

confeccionar grandes cantidades de la secuencia de ADN deseada. Son adecuados otros vectores para la expresión en células en cultivo. Otros vectores más son adecuados para la transferencia y expresión en células de un animal o persona completos. La selección del vector adecuado se encuentra dentro de la técnica. Muchos de dichos vectores se encuentran disponibles en el mercado. El polinucleótido de longitud completa o parcial se inserta en un vector típicamente a través del acoplamiento de ADN ligasa a un sitio de enzima de restricción escindida del vector. De manera alternativa, la secuencia de nucleótidos deseada puede insertarse mediante recombinación homóloga *in vivo*. Típicamente, esto se logra al acoplar regiones de homología al vector en los flancos de la secuencia de nucleótidos deseada. Se agregan regiones de homología mediante ligación de oligonucleótidos o mediante reacción en cadena de la polimerasa con cebadores que comprenden tanto la región de homología como una parte de la secuencia de nucleótidos deseada, por ejemplo.

[00179] Puede utilizarse para la expresión un sistema o casete de expresión. Para expresar un ácido nucleico que codifica un polipéptido descrito en la presente, se introduce en una célula hospedadora una molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido, unida de manera operativa a secuencias reguladoras que controlan la expresión transcripcional en un vector de expresión. Además de las secuencias reguladores de la transcripción, tales como los promotores y potenciadores, los vectores de expresión pueden incluir secuencias reguladoras de la traducción y un gen marcador adecuado para la selección de células que portan el vector de expresión. El producto génico codificado por un polinucleótido de la descripción se expresa en cualquier sistema de expresión conveniente, que incluye, por ejemplo, sistemas bacterianos, de levadura, de insectos, de anfibios y de mamíferos. En el vector de

expresión, el polinucleótido que codifica polipéptidos se enlaza a una secuencia reguladora según sea necesario para obtener las propiedades de expresión deseadas. Estas pueden incluir promotores, potenciadores, terminadores, operadores, represores e inductores. Los promotores pueden ser reguladores (por ejemplo, el promotor del vector pIND inducible esteroide (Invitrogen)) o constitutivos (por ejemplo, promotores de secuencias LTR, CMV, SV40 o factor de elongación). Estos se enlazan a la secuencia de nucleótidos deseada mediante el uso de las técnicas descritas anteriormente para el enlace a los vectores. Puede utilizarse cualquier método conocido en la técnica. Por consiguiente, el vector de expresión proporciona generalmente una región de inicio de la transcripción y traducción, que puede ser inducible o constitutiva, donde la región codificante se une de forma operativa bajo el control transcripcional de la región de inicio de la transcripción y una región de terminación de la transcripción y la traducción.

[00180] Cualquier casete de expresión ("unidad de expresión") puede introducirse en una variedad de vectores, por ejemplo, plásmido, BAC, YAC, bacteriófago tal como lambda, P1, M13, etc., vectores virales vegetales o animales (por ejemplo, vectores de base retroviral, vectores de adenovirus) y similares, donde los vectores se caracterizan normalmente por la capacidad de proporcionar una selección de células que comprenden los vectores de expresión. Los vectores pueden proporcionar un mantenimiento extracromosómico, particularmente como plásmidos o virus, o para la integración en el cromosoma hospedador. Cuando se desea un mantenimiento extracromosómico, se proporciona una secuencia de origen para la replicación del plásmido, que puede tener un número bajo o elevado de copias. Se encuentra disponible una gran variedad de marcadores para la selección, particularmente aquellos que protegen contra toxinas, más particularmente contra antibióticos. El marcador

particular elegido se selecciona de acuerdo con la naturaleza del hospedador, donde, en algunos casos, puede emplearse una complementariedad con hospedadores auxotróficos. La introducción de la construcción de ADN puede utilizar cualquier método conveniente, que incluye, por ejemplo, conjugación, transformación bacteriana, ADN precipitado con calcio, electroporación, fusión, transfección, infección con vectores virales, biolística y similares. La descripción hace referencia a un vector de expresión que comprende un segmento de ácido nucleico, donde dicho segmento de ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos establecida en las SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57 o 59.

[00181] Por consiguiente, las proteínas para su uso en la presente descripción pueden producirse en células hospedadoras modificadas genéticamente de acuerdo con técnicas convencionales. Las células hospedadoras adecuadas son los tipos de células que pueden transformarse o transfectarse con ADN exógeno y desarrollar en cultivo, e incluyen bacterias, células fúngicas y células eucariotas superiores cultivadas (que incluyen células cultivadas de organismos multicelulares), particularmente células de mamífero cultivadas. Las técnicas para manipular moléculas de ADN clonadas e introducir ADN exógeno en una variedad de células hospedadoras se describen en Sambrook y Russel, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3ra ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001) y Ausubel et ál., *Short Protocols in Molecular Biology* (4ta ed., John Wiley & Sons, 1999).

[00182] Por ejemplo, para la expresión recombinante de una proteína de unión a CD3 homodimérica que comprende dos polipéptidos de unión a CD3 idénticos descritos en la presente, un vector de expresión generalmente incluye un segmento de ácido nucleico que codifica el

polipéptido de unión a CD3, unido de manera operativa a un promotor. Para la expresión recombinante de una proteína de unión a CD3 heterodimérica, que comprende una primera y segunda cadenas de polipéptidos distintas, la primera y segunda cadenas de polipéptidos pueden expresarse de forma conjunto a partir de vectores separados en la célula hospedadora para su expresión en la proteína heterodimérica completa. De manera alternativa, para la expresión de las proteínas de unión a CD3 heterodiméricas, la primera y segunda cadenas de polipéptidos se expresan de forma conjunta a partir de unidades de expresión separadas en el mismo vector de la célula hospedadora para la expresión de la proteína heterodimérica completa. El o los vectores de expresión se transfieren a una célula hospedadora mediante técnicas convencionales, y las células transfectadas se cultivan luego mediante técnicas convencionales para producir el o los polipéptidos codificados para producir la proteína de unión a CD3 correspondiente.

[00183] Para dirigir una proteína recombinante hacia el interior de la vía de secreción de una célula hospedadora, se proporciona en el vector de expresión una secuencia señal de secreción (también conocida como secuencia líder). La secuencia señal de secreción puede ser la de la forma natural de la proteína recombinante, o puede derivarse de otra proteína secretada o sintetizada *de novo*. La secuencia señal de secreción se une de manera operativa a la secuencia de ADN que codifica el polipéptido, es decir, las dos secuencias se unen en el marco de lectura correcto y se colocan de manera que dirijan el polipéptido recientemente sintetizado hacia la vía secretora de la célula hospedadora. Las secuencias señal de secreción se colocan comúnmente en la posición 5’ con respecto a la secuencia de ADN que codifica el polipéptido de interés, aunque determinadas secuencias señal pueden colocarse en otras partes de

la secuencia de ADN de interés (ver, por ejemplo, Welch et ál., patente estadounidense n.° 5,037,743; Holland et ál., patente estadounidense n.° 5,143,830). En determinadas variaciones, una secuencia señal de secreción para su uso de acuerdo con la presente descripción posee la secuencia de aminoácidos MEAPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO:195).

[00184] Las células de mamífero cultivadas son hospedadores adecuados para la producción de proteínas recombinantes para su uso dentro de la presente descripción. Los métodos para la introducción de ADN exógeno en células hospedadoras de mamífero incluyen la transfección mediada por fosfato de calcio (Wigler et á., *Cell* 14:725, 1978; Corsaro y Pearson, *Somatic Cell Genetics* 7:603, 1981: Graham y Van der Eb, *Virology* 52:456, 1973), electroporación (Neumann et ál., *EMBO J.* 1:841-845, 1982), transfección mediada por DEAE-dextrano (Ausubel et ál., *supra*) y la transfección mediada por liposoma (Hawley-Nelson et ál., *Focus* 15:73, 1993; Ciccarone et ál., *Focus* 15:80, 1993). La producción de polipéptidos recombinantes en células de mamífero cultivadas se describe, por ejemplo, en Levinson et ál., patente estadounidense n.° 4,713,339; Hagen et ál., patente estadounidense n.° 4,784,950; Palmiter et ál., patente estadounidense n.° 4,579,821; y Ringold, patente estadounidense n.° 4,656,134. Los ejemplos de células hospedadoras de mamífero adecuadas incluyen células de riñón de mono verde africano (Vero; ATCC CRL 1587), células de riñón de embriones humanos (293-HEK; ATCC CRL 1573), células de riñón de cría de hámster (BHK-21, BHK-570; ATCC CRL 8544, ATCC CRL 10314), células de riñón canino (MDCK; ATCC CCL 34), células de ovario de hámster chino (CHO-K1; ATCC CCL61; CHO DG44; CHO DXB11 (Hyclone, Logan, UT); ver también, por ejemplo, Chasin et ál., *Som. Cell. Molec. Genet.* 12:555, 1986)), células pituitarias de rata (GH1; ATCC CCL82), células HeLa S3 (ATCC CCL2.2), células de hepatoma de rata

(H-4-II-E; ATCC CRL 1548) células de riñón de mono transformadas con SV40 (COS-1; ATCC CRL 1650) y células embriónicas murinas (NIH-3T3; ATCC CRL 1658). Se conocen en la técnica otras líneas celulares adecuadas y estas se encuentran disponibles en depósitos públicos tales como la American Type Culture Collection, Manassas, Virginia. Pueden utilizarse promotores de transcripción potentes, tales como promotores de SV-40 o citomegalovirus. Ver, por ejemplo, la patente estadounidense n.° 4,956,288. Otros promotores adecuados incluyen los de genes de metalotioneína (patentes estadounidenses n.° 4,579,821 y 4,601,978) y el promotor tardío principal de adenovirus.

[00185] La selección de los fármacos se utiliza generalmente para seleccionar las células de mamífero cultivadas en las que se inserta ADN externo. Tales células se denominan comúnmente "transfectantes". Las células que se cultivaron en presencia del agente selectivo y son capaces de pasar el gen de interés a su progenie se denominan "transfectantes estables". Los ejemplos de marcadores seleccionables incluyen un gen que codifica la resistencia al antibiótico neomicina, que permite que se lleve a cabo la selección en presencia de un fármaco de tipo neomicina, tal como G-418 o similar; el gen gpt para la xantina-guanina fosforribosil transferasa, que permite el cultivo de la célula hospedadora en presencia de ácido micofenólico/xantina; y marcadores que proporcionan resistencia a zeocina, bleomicina, blastocidina e higromicina (ver, por ejemplo, Gatignol et ál., *Mol. Gen. Genet.* 207:342, 1987; Drocourt et ál., *Nucl. Acids Res.* 18:4009, 1990). También pueden utilizarse sistemas de selección para aumentar el nivel de expresión del gen de interés, un proceso denominado "amplificación". La amplificación se lleva a cabo mediante el cultivo de transfectantes en presencia de un nivel bajo del agente selectivo y luego aumento de la cantidad de agente

selectivo para seleccionar las células que produzcan niveles elevados de los productos de los genes introducidos. Un ejemplo de marcador seleccionable amplificable es dihidrofolato reductasa, que confiere resistencia al metotrexato. También pueden utilizarse otros genes de resistencia a fármacos (por ejemplo, resistencia a la higromicina, resistencia a múltiples fármacos, puromicina acetiltransferasa).

[00186] También pueden utilizarse como hospedadores otras células eucariotas superiores, que incluyen células de insectos, células vegetales y células de aves. El uso de *Agrobacterium rhizogenes* como vector para la expresión de genes en células vegetales se menciona en Sinkar et ál., *J. Biosci. (Bangalore)* 11:47-58, 1987. La transformación de células de insectos y la producción de polipéptidos extraños en estas se describe en Guarino et ál., US 5,162,222 y WO 94/06463.

[00187] Las células de insectos pueden verse infectadas con baculovirus recombinante, derivado comúnmente del virus de polihedrosis nuclear *Autographa californica* (AcNPV). Ver King y Possee, *The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide* (Chapman & Hall, London); O'Reilly et ál., *Baculovirus Expression Vectors: A Laboratory Manual* (Oxford University Press., Nueva York 1994); y *Baculovirus Expression Protocols. Methods in Molecular Biology* (Richardson ed., Humana Press, Totowa, NJ, 1995). El baculovirus recombinante también puede producirse mediante el uso de un sistema a base de transposones descrito por Luckow et ál. (*J. Virol.* 67:4566-4579, 1993). Este sistema, que utiliza vectores de transferencia, se encuentra disponible en el mercado en forma de kit (kit BAC-TO-BAC; Life Technologies, Gaithersburg, MD). El vector de transferencia (por ejemplo, PFASTBAC1; Life Technologies) contiene un transposón Tn7 para mover el ADN que codifica la

proteína de interés a un genoma de baculovirus mantenido en *E. coli* como un plásmido de gran tamaño denominado "bácmido". Ver Hill-Perkins y Possee, *J. Gen. Virol.* 71:971-976, 1990; Bonning et ál., *J. Gen. Virol.* 75:1551-1556, 1994; y Chazenbalk y Rapoport, *J. Biol. Chem.* 270:1543-1549, 1995. Además, los vectores de transferencia pueden incluir una fusión en marco con ADN que codifica una extensión de polipéptido o marcador de afinidad, tal como se describió anteriormente. Mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, un vector de transferencia que contiene una secuencia de ADN que codifica proteínas se transforma en células hospedadoras de *E. coli*, y las células se analizan para detectar bácmidos que contienen un gen lacZ interrumpido que indica baculovirus recombinante. Se aísla el ADN de bácmido que contiene el genoma de baculovirus recombinante, mediante el uso de técnicas comunes, y se utiliza para transfectar células de *Spodoptera frugiperda*, tales como células Sf9. Se produce luego el virus recombinante que expresa la proteína de interés. Se confeccionan soluciones madre virales recombinantes a través de métodos utilizados comúnmente en la técnica.

[00188] Para la producción de proteínas, el virus recombinante se utiliza para infectar células hospedadoras, típicamente una línea celular derivada del gusano cogollero, *Spodoptera frugiperda* (por ejemplo, células Sf9 o Sf21) o *Trichoplusia ni* (por ejemplo, células HIGH FIVE; Invitrogen, Carlsbad, CA). Ver, en términos generales, Glick y Pasternak, *Molecular Biotechnology, Principles & Applications of Recombinant DNA* (ASM Press, Washington, D.C., 1994). Ver también la patente estadounidense n.° 5,300,435. Se utilizan medios sin suero para cultivar y mantener las células. Se conocen en la técnica formulaciones de medios adecuadas y pueden obtenerse de proveedores comerciales. Las células se cultivan a partir de una densidad de inoculación de aproximadamente 2-5 x 10^5

células a una densidad de 1-2 x 10^6 células, y en este momento se agrega una solución madre viral recombinante a una multiplicidad de infección (MOI, por sus siglas en inglés) de 0.1 a 10, más típicamente alrededor de 3. Los procedimientos utilizados se describen en términos generales en manuales de laboratorio disponibles (ver, por ejemplo, King y Possee, *supra*; O'Reilly et ál., *supra*; Richardson, *supra*).

[00189] También pueden utilizarse en la presente descripción células fúngicas, incluso células de levadura. Las especies de levadura en este sentido incluyen, por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* y *Pichia methanolica*. Los métodos para transformar células de *S. cerevisiae* con ADN exógeno y producir polipéptidos recombinantes a partir de estas se describen, por ejemplo, en Kawasaki, patente estadounidense n.° 4,599,311; Kawasaki et ál., patente estadounidense n.° 4,931,373; Brake, patente estadounidense n.° 4,870,008; Welch et ál., patente estadounidense n.° 5,037,743; y Murray et ál., patente estadounidense n.° 4,845,075. Las células transformadas se seleccionan mediante un fenotipo determinado por el marcador seleccionable, comúnmente la resistencia a los fármacos o la capacidad de desarrollarse en ausencia de un nutriente en particular (por ejemplo, leucina). Un ejemplo de sistema de vectores para utilizar en *Saccharomyces cerevisiae* es el sistema de vectores de *POT1* descrito por Kawasaki et ál. (patente estadounidense n.° 4,931,373), que permite la selección de las células transformadas mediante desarrollo en medio que contiene glucosa. Los promotores y terminadores adecuados para su uso en levadura incluyen aquellos de genes enzimáticos (ver, por ejemplo, Kawasaki, patente estadounidense n.° 4,599,311; Kingsman et ál., patente estadounidense n.° 4,615,974; y Bitter, patente estadounidense n.° 4,977,092) y genes de alcohol deshidrogenasa.

Ver también las patentes estadounidenses n.° 4,990,446; 5,063,154; 5,139,936; y 4,661,454. Se conocen en la técnica sistemas de transformación para otras levaduras, que incluyen *Hansenula polymorpha, Schizosaccharomyces pombe, Kluyveromyces lactis, Kluyveromyces fragilis, Ustilago maydis, Pichia pastoris, Pichia methanolica, Pichia guillermondii* y *Candida maltosa*. Ver, por ejemplo, Gleeson et ál., *J. Gen. Microbiol.* 132:3459-3465, 1986; Cregg, patente estadounidense n.° 4,882,279; y Raymond et ál., *Yeast* 14:11-23, 1998. Pueden utilizarse células de *Aspergillus*, de acuerdo con los métodos de McKnight et ál., patente estadounidense n.° 4,935,349. Los métodos para transformar *Acremonium chrysogenum* se describen en Sumino et ál., patente estadounidense n.° 5,162,228. Los métodos para transformad Neurospora se describen en Lambowitz, patente estadounidense n.° 4,486,533. La producción de proteínas recombinantes en *Pichia methanolica* se describe en las patentes estadounidenses n.° 5,716,808; 5,736,383; 5,854,039; y 5,888,768.

[00190] Las células hospedadoras procariotas, que incluyen cepas de las bacterias *Escherichia coli*, *Bacillus* y otros géneros, también son células hospedadoras útiles en la presente descripción. Se conocen en la técnica los métodos para transformar estos hospedadores y expresar secuencias de ADN extrañas clonadas en estos (ver, por ejemplo, Sambrook y Russell, *supra*). Al expresar una proteína recombinante en bacterias tales como *E. coli*, la proteína puede conservarse en el citoplasma, típicamente como gránulos insolubles, o puede dirigirse al espacio periplasmático mediante una secuencia de secreción bacteriana. En el primer caso, se lisan las células y los gránulos se recuperan y se desnaturalizan, por ejemplo, con urea o isotiocianato de guanidina. La proteína desnaturalizada luego puede replegarse y dimerizarse al diluir el desnaturalizante, tal como mediante diálisis contra una

solución de urea y una combinación de glutatión reducido y oxidado, seguida por diálisis contra una solución salina amortiguada. De manera alternativa, la proteína puede recuperarse del citoplasma en forma soluble y aislarse sin utilizar desnaturalizantes. La proteína se recupera de la célula como extracto acuoso, por ejemplo, en solución salina amortiguada con fosfato. Para capturar la proteína de interés, se aplica el extracto directamente a un medio cromatográfico, tal como un anticuerpo inmovilizado o columna de heparina-sefarosa. Las proteínas secretadas pueden recuperarse del espacio periplasmático en una forma soluble y funcional al alterar las células (por ejemplo, mediante sonicación o choque osmótico) para liberar el contenido del espacio periplasmático y recuperar la proteína, mediante lo cual se elimina la necesidad de desnaturalización y replegamiento. Los anticuerpos, incluso los anticuerpos de cadena simple, pueden producirse en células hospedadoras bacterianas de acuerdo con métodos conocidos. Ver, por ejemplo, Bird et ál., *Science* 242:423-426, 1988; Huston et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883, 1988; y Pantoliano et ál., *Biochem*. 30:10117-10125, 1991.

[00191] Las células hospedadoras transformadas o transfectadas se cultivan de acuerdo con procedimientos convencionales en un medio de cultivo que contiene nutrientes y otros componentes necesarios para el cultivo de las células hospedadoras seleccionadas. Se conoce en la técnica una variedad de medios adecuados, que incluyen medios definidos y medios complejos, y estos incluyen generalmente una fuente de carbono , una fuente de nitrógeno, vitaminas, minerales y aminoácidos esenciales. Los medios también pueden contener componentes tales como factores de cultivo o suero, según sea necesario. El medio de cultivo generalmente selecciona células que contienen el ADN agregado de forma exógena, por ejemplo, mediante la selección de fármacos o deficiencia de un nutriente

esencial que se complementa con el marcador seleccionable que porta el vector de expresión o que se cotransfecta en la célula hospedadora.

[00192] Las proteínas de unión a CD3 pueden purificarse mediante métodos convencionales de purificación de proteínas, típicamente mediante una combinación de técnicas cromatográficas. Ver, en términos generales, *Affinity Chromatography: Principles & Methods* (Pharmacia LKB Biotechnology, Uppsala, Suecia, 1988); Scopes, *Protein Purification: Principles and Practice* (Springer-Verlag, Nueva York 1994). Las proteínas que comprenden una región de Fc de inmunoglobulina pueden purificarse mediante cromatografía por afinidad en la proteína G o proteína A inmovilizada. Pueden utilizarse otras etapas de purificación, tales como filtración de gel, para obtener el nivel deseado de pureza o para proporcionar una desalación, intercambio de amortiguador y similares.

[00193] Las moléculas de unión a CD3 descritas en la presente pueden utilizarse en un método para tratar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano o primate no humano) o para fabricar un medicamento para tratar a un sujeto. En términos generales, dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que precise dicho tratamiento una proteína de unión a CD3 descrita en la presente.

[00194] Las moléculas de unión a CD3 descritas en la presente pueden utilizarse en un método para tratar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano o primate no humano) o para fabricar un medicamento para tratar a un sujeto. En términos generales, dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que precise dicho tratamiento una proteína de unión a CD3 descrita en la presente. En algunas modalidades, una proteína de unión a CD3 comprende al menos una función efectora seleccionada de citotoxicidad celular

dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), de forma tal que la proteína de unión a CD3 induzca la ADCC y/o CDC contra las células que expresan CD3 en el sujeto.

[00195] En algunos aspectos, la presente descripción proporciona métodos para tratar a un sujeto con un trastorno caracterizado por la sobreexpresión de CD3. En un caso, se administra un polipéptido de unión a CD3 monoespecífico a un paciente que padece una enfermedad autoinmunitaria (por ejemplo, artritis reumatoide). En determinadas variaciones, una proteína de unión a CD3 proporcionada en la presente podría utilizarse para la modulación de la función y destino de los linfocitos T, mediante lo cual se proporciona un tratamiento terapéutico de la enfermedad mediada por linfocitos T, incluso enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias en las que los linfocitos T contribuyen de manera significativa. Debido a que algunas proteínas de unión a CD3 de la presente descripción no activan los linfocitos T y/o no inducen la liberación de citocina, son favorables en comparación con otras moléculas dirigidas contra el complejo de TCR (por ejemplo, anticuerpos contra CD3) por carecer o tener una cantidad menor de efectos secundarios tales como síndrome de liberación de citocina y toxicidad grave. En otro caso, un polipéptido de unión a CD3 se administra a un sujeto que está por someterse a un trasplante de órganos.

[00196] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno caracterizado por la sobreexpresión de un antígeno tumoral, tal como cáncer. Los ejemplos de antígenos tumorales que pueden reconocer las proteínas de unión a CD3 biespecíficas incluyen PSMA, CD19, CD20, CD37, CD38, CD123, Her2, ROR1, RON, antígeno de glicoproteína A33 (gpA33) y CEA. Generalmente, dichos métodos incluyen administrar a un sujeto que

precise dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una proteína de unión a CD3 que comprende un segundo dominio de unión que se une a un antígeno tumoral descrito en la presente. En algunas modalidades, la proteína de unión a CD3 induce la citotoxicidad de linfocitos T redirigida (RTCC) contra células que expresan antígenos tumorales en el sujeto. Los ejemplos de cánceres susceptibles al tratamiento de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer de glándulas salivales, cáncer de páncreas, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón no microcítico, melanoma, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer adrenal, linfoma de células del manto, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide B, neoplasia de células dendríticas plasmacitoides blástica (BPDCN) y leucemia de células pilosas.

[00197] La descripción proporciona además métodos para tratar el cáncer o un trastorno autoinmunitario que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones o polipéptidos de unión a CD3 descritos en la presente a un paciente que lo necesite.

[00198] En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para tratar a un paciente con cáncer, que comprende administrar al paciente un polipéptido de unión a CD3 que comprende un dominio de unión a CD3 que se une específicamente al CD3 humano y que comprende una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina y una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina; donde la región variable de cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es (a) al menos alrededor de 93 % idéntica, al menos alrededor de 95 %

idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:88; o (b) al menos alrededor de 94 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:89; y donde la región variable de cadena pesada de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos alrededor de 82 % idéntica, al menos alrededor de 85 % idéntica, al menos alrededor de 87 % idéntica, al menos alrededor de 90 % idéntica, al menos alrededor de 92 % idéntica, al menos alrededor de 95 % idéntica, al menos alrededor de 97 % idéntica, al menos alrededor de 98 % idéntica o al menos alrededor de 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:86.

[00199] En algunas modalidades, para los métodos de tratamiento y usos descritos en la presente, se administra una proteína de unión a CD3 de forma congruente con las metodologías convencionales asociadas con el control de la enfermedad o trastorno para el cual se busca un tratamiento. De acuerdo con la descripción de la presente, una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de unión a CD3 se administra a un sujeto que precise dicho tratamiento durante un plazo y en condiciones suficientes para prevenir o tratar la enfermedad o trastorno.

[00200] Los sujetos para la administración de proteínas de unión a CD3 descritas en la presente incluyen pacientes que corren alto riesgo de desarrollar un trastorno en particular, así como pacientes que ya presentan este trastorno. Típicamente, el sujeto recibió un diagnóstico del trastorno para el cual se busca un tratamiento. Además, los sujetos pueden monitorearse durante el

transcurso del tratamiento para detectar un cambio en el trastorno (por ejemplo, para detectar un aumento o disminución de los síntomas clínicos del trastorno). A su vez, en algunas variaciones, el sujeto no padece otro trastorno que requiere un tratamiento que implique el direccionamiento a células que expresan CD3.

[00201] En aplicaciones profilácticas, se administran composiciones farmacéuticas o medicamentos a un paciente susceptible o que corra riesgo de desarrollar un trastorno en particular en una cantidad suficiente para eliminar o reducir el riesgo, o retrasar la aparición del trastorno. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones o medicamentos se administran a un paciente que se sospeche o que ya padezca dicha enfermedad en una cantidad suficiente para curar, o al menos detener parcialmente, los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr este resultado se denomina cantidad o dosis terapéuticamente eficaz. Tanto en regímenes profilácticos como terapéuticos, los agentes se administran normalmente en varias dosificaciones hasta alcanzar una respuesta suficiente. Normalmente, se monitorea la respuesta y se administran dosis repetidas si la respuesta deseada comienza a desaparecer.

[00202] Para identificar pacientes para el tratamiento de acuerdo con los métodos de la invención, pueden emplearse métodos de análisis aceptados para determinar los factores de riesgo asociados trastornos específicos o para determinar el estado de un trastorno existente en un sujeto. Dichos métodos pueden incluir, por ejemplo, determinar si un individuo tiene familiares diagnosticados con un trastorno en particular. Los métodos de análisis pueden incluir también, por ejemplo, análisis convencionales para determinar el estado familiar de un trastorno en particular que se sepa que posee un componente hereditario. Por ejemplo, también se conoce que

diversos cánceres poseen determinados componentes hereditarios. Los componentes hereditarios de cánceres incluyen, por ejemplo, mutaciones en múltiples genes que transforman (por ejemplo, Ras, Raf, EGFR, cMet y otros), la presencia o ausencia de determinadas moléculas HLA y receptoras inhibidoras de células NK (KIR), o mecanismos a través de los cuales las células cancerosas pueden modular la supresión de células tales como células NK y linfocitos T, ya sea de forma directa o indirecta (ver, por ejemplo, Ljunggren y Malmberg, *Nature Rev. Immunol.* 7:329-339, 2007; Boyton y Altmann, *Clin. Exp. Immunol.* 149:1-8, 2007). A este fin, pueden emplearse de manera habitual sondas de nucleótidos para identificar individuos que porten marcadores genéticos asociados con un trastorno de interés en particular. Además, se conoce en la técnica una gran variedad de métodos inmunológicos que son útiles para identificar marcadores para trastornos específicos. Por ejemplo, se conocen en la técnica diversos métodos disponibles de inmunoensayo ELISA que emplean sondas de anticuerpos monoclonales para detectar antígenos asociados con tumores específicos. La detección puede implementarse tal como se indica mediante detalles conocidos del paciente, sintomatología, factores de edad, factores de riesgo relacionados, etc. Estos métodos permiten que el médico seleccione de forma rutinaria pacientes que precisen los métodos descritos en la presente para su tratamiento. De acuerdo con estos métodos, el direccionamiento de células patológicas que expresan antígenos tumorales puede implementarse como un programa de tratamiento independiente o como un régimen de tratamiento adicional, coordinado o de control con respecto a otros tratamientos.

[00203] Para su administración, una proteína de unión a CD3 puede formularse como una composición farmacéutica. Una composición farmacéutica puede comprender: (i) un polipéptido de unión a CD3; y (ii) un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente

aceptable. Una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión a CD3 puede formularse de acuerdo con métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticas útiles, a través de lo cual la molécula terapéutica se combina en una mezcla con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Se dice que un portador es un "portador farmacéuticamente aceptable" si un paciente receptor puede tolerar su administración. La solución salina amortiguada con fosfato es un ejemplo de un portador farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la técnica conocen los portadores, diluyentes o excipientes adecuados (ver, por ejemplo, Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company, 19.ª ed. 1995)). Las formulaciones pueden incluir además uno o más excipientes, conservantes, solubilizantes, agentes amortiguadores, albúmina para evitar la pérdida de proteína en las superficies de recipientes, etc.

[00204] Una composición farmacéutica puede formularse en una forma de dosificación que se selecciona del grupo que consiste en: una forma de dosificación unitaria intravenosa, una forma de dosificación unitaria intranasal, una forma de dosificación unitaria de supositorio, una forma de dosificación unitaria intradérmica, una forma de dosificación unitaria intramuscular, una forma de dosificación unitaria intraperitoneal, una forma de dosificación unitaria subcutánea, una forma de dosificación unitaria epidural, una forma de dosificación unitaria sublingual y una forma de dosificación unitaria intracerebral. La forma de dosificación unitaria oral puede seleccionarse del grupo que consiste en: comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, polvos, grajeas, caramelos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elíxires, formulaciones de liberación sostenida, aerosoles y atomizadores.

[00205] Una composición farmacéutica que comprende un agente terapéutico proteico de unión a CD3 puede administrarse a un sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz. De acuerdo con los métodos de la presente descripción, una proteína de unión a CD3 puede administrarse a un sujeto a través de una variedad de vías de administración, que incluyen, por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraatrial, intraarticular, parenteral, intranasal, intrapulmonar, transdérmica, intrapleural, intratecal y vías de administración orales. Con el objetivo de tratamiento y prevención, puede administrarse un antagonista a un sujeto en una sola administración en bolo, mediante administración continua (por ejemplo, administración transdérmica) durante un plazo prolongado, o en un protocolo de administración repetida (por ejemplo, de forma horaria, diaria, semanal o mensual).

[00206] La determinación de las dosificaciones eficaces en este contexto se basa típicamente en estudios de modelos de animales seguidos por ensayos clínicos en humanos y se guía por las dosificaciones eficaces y protocolos de administración que reducen significativamente la ocurrencia o gravedad del trastorno de la materia en sujetos del modelo. Las dosis eficaces de las composiciones de la presente descripción varían en función de muchos factores distintos, que incluyen vía de administración, sitio objetivo, estado fisiológico del paciente, si el paciente es un ser humano o animal, otros medicamentos administrados, si el tratamiento es profiláctico o terapéutico, así como la actividad específica de la composición en sí y su capacidad de provocar la respuesta deseada en el individuo. Normalmente, el paciente es un ser humano, pero en algunas enfermedades, el paciente puede ser un mamífero no humano. Típicamente, los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar una respuesta terapéutica óptima, es decir, para optimizar la seguridad y la eficacia. Por consiguiente,

una cantidad terapéuticamente eficaz también es aquella en la que cualquier efecto colateral no deseado se ve compensado por los efectos favorables de la administración de una proteína de unión a CD3 descrita en la presente. Para la administración de una proteína de unión a CD3, una dosificación puede encontrarse en el intervalo de alrededor de 0.1 µg a 100 mg/kg o de 1 µg/kg a alrededor de 50 mg/kg y, más normalmente, de 10 µg a 5 mg/kg del peso corporal del sujeto. En modalidades más específicas, una cantidad eficaz del agente es de alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 20 mg/kg, de alrededor de 10 µg/kg a alrededor de 10 mg/kg o de alrededor de 0.1 mg/kg a alrededor de 5 mg/kg. Las dosificaciones dentro de este intervalo pueden lograrse mediante una o múltiples administraciones, que incluyen, por ejemplo, múltiples administraciones por día o administraciones diarias, semanales, quincenales o mensuales. Por ejemplo, en determinadas variaciones, un régimen consiste en una administración inicial seguida por múltiples administraciones posteriores en intervalos semanales o quincenales. Otro régimen consiste en una administración inicial seguida por múltiples administraciones posteriores en intervalos mensuales o bimensuales. De manera alternativa, las administraciones pueden realizarse de forma irregular según se indique al monitorear síntomas clínicos del trastorno.

[00207] El médico tratante puede variar la dosificación de la composición farmacéutica para mantener una concentración deseada en un sitio objetivo. Por ejemplo, de seleccionarse una vía intravenosa de administración, la concentración local del agente en el torrente sanguíneo del tejido objetivo puede ser de alrededor de 0.01-50 nanomoles de la composición por litro, en ocasiones de alrededor de 1.0 nanomol por litro y 10, 15 o 25 nanomoles por litro en función del estado del sujeto y la respuesta medida proyectada. Pueden seleccionarse concentraciones mayores o menores

en función de la vía de administración, por ejemplo, administración transdérmica contra administración a una superficie de la mucosa. La dosificación también debería ajustarse en función de la velocidad de liberación de la formulación administrada, por ejemplo, atomización nasal contra polvo, partículas inyectadas u orales de liberación sostenida, formulaciones transdérmicas, etc. Para alcanzar el mismo nivel de concentración en suero, por ejemplo, se administrarían partículas de liberación lenta con una velocidad de liberación 5 nanomolar (en condiciones estándar) a alrededor del doble de la dosificación de partículas con una velocidad de liberación 10 nanomolar.

[00208] El agente terapéutico anti-CD3 (por ejemplo, proteína de unión a CD3) también puede administrarse a una dosificación diaria de alrededor de 0.001 a alrededor de 10 miligramos (mg) por kilogramo (mpk) de peso corporal, preferentemente administrada como una única dosis diaria o en dosis divididas de alrededor de dos a seis veces al día. Para la administración a un paciente adulto humano, la cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse en dosis dentro del intervalo de 0.2 mg a 800 mg por dosis, que incluye, de modo no taxativo, 0.2 mg por dosis, 0.5 mg por dosis, 1 mg por dosis, 5 mg por dosis, 10 mg por dosis, 25 mg por dosis, 100 mg por dosis, 200 mg por dosis y 400 mg por dosis, y pueden administrarse múltiples dosis diarias normalmente consecutivas en el transcurso del tratamiento. El agente terapéutico anti-CD3 puede administrarse en distintos momentos del día. En una modalidad, la dosis terapéutica óptima puede administrarse por la noche. En otra modalidad, la dosis terapéutica óptima puede administrarse por la mañana. La dosificación diaria total del agente terapéutico anti-CD3 en una modalidad puede encontrarse en el intervalo de alrededor de 1 mg a alrededor de 2 g, a menudo en el intervalo de alrededor de 100 mg a alrededor de 1.5 g, y más a menudo en el intervalo de

alrededor de 200 mg a alrededor de 1200 mg. En el caso de un ser humano adulto típico de 70 kg, la dosis diaria total del agente terapéutico anti-CD3 puede encontrarse en el intervalo de alrededor de 2 mg a alrededor de 1200 mg y, como se mencionó anteriormente, a menudo en el intervalo de alrededor de 0.2 mg a alrededor de 800 mg.

[00209] En particular, con respecto al tratamiento de tumores sólidos, se conocen en la técnica los protocolos para evaluar los criterios de valoración y la actividad antitumoral. Si bien cada protocolo puede definir la evaluación de la respuesta tumoral de forma distinta, se considera en la actualidad que los criterios RECIST (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos) son las directivas recomendadas para la evaluación de la respuesta tumoral por parte del Instituto Nacional del Cáncer (ver Therasse et ál., *J. Natl. Cancer Inst.* 92:205-216, 2000). De acuerdo con los criterios RECIST, la respuesta tumoral implica una reducción o eliminación de todas las metástasis o lesiones mensurables. La enfermedad generalmente se considera mensurable si comprende lesiones que pueden medirse de forma adecuada en al menos una dimensión como $\geq$ 20mm con técnicas convencionales o $\geq$ 10mm con análisis CT en espiral con márgenes claramente definidos mediante fotografía médica o rayos X, tomografía computada (CT, por sus siglas en inglés) axial, imagenología por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) o examen clínico (si las lesiones son superficiales). Una enfermedad no mensurable implica que la enfermedad comprende lesiones < 20mm con técnicas convencionales o < 10mm con análisis CT en espiral, y lesiones verdaderamente no mensurables (demasiado pequeñas para medirlas de forma precisa). La enfermedad no mensurable incluye efusiones pleurales, ascitis y enfermedad documentada mediante evidencia indirecta.

[00210] Son necesarios criterios para el estado objetivo para que los protocolos evalúen la respuesta del tumor sólido. Los criterios representativos incluyen los siguientes: (1) Respuesta completa (CR, por sus siglas en inglés), definida como desaparición total de la totalidad de la enfermedad mensurable; ninguna lesión nueva; ningún síntoma relacionado con la enfermedad; ninguna evidencia de enfermedad no mensurable; (2) Respuesta parcial (PR, por sus siglas en inglés) definida como una disminución de 30 % de la suma del diámetro mayor de las lesiones objetivo (3) Enfermedad progresiva (PD, por sus siglas en inglés), definida como un aumento de 20 % de la suma del diámetro mayor de las lesiones objetivo o aparición de cualquier lesión nueva; (4) Estable o sin respuesta, que se define como que no califica para CR, PR o enfermedad progresiva (ver Therasse et ál., *supra*).

[00211] Otros criterios de valoración que se aceptan dentro de la técnica oncológica incluyen supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés), supervivencia sin enfermedad (DFS, por sus siglas en inglés), velocidad de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés), tiempo hasta la evolución (TTP, por sus siglas en inglés) y supervivencia sin evolución (PFS, por sus siglas en inglés) (ver *Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, abril de 2005, Center for Drug Evaluation and Research, FDA, Rockville, MD).

[00212] Las composiciones farmacéuticas pueden suministrarse como un kit que comprende un recipiente que comprende la composición farmacéutica descrita en la presente. Una composición farmacéutica puede proporcionarse, por ejemplo, en forma de solución inyectable para una única o múltiples dosis, o como polvo estéril que se reconstituye antes de inyectarse. De manera alternativa, dicho kit puede incluir un dispersante en polvo seco, un generador de aerosol

líquido o un nebulizador para la administración de una composición farmacéutica. Dicho kit puede comprender además información escrita sobre las indicaciones y el uso de la composición farmacéutica.

[00213] La descripción se explica adicionalmente a través de los siguientes ejemplos, y la intención es que meramente ilustren la descripción y no que la limiten de forma alguna.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Generación de moléculas de unión a CD3 estabilizadas

[00214] Para mejorar la estabilidad térmica de la molécula de unión a CD3 DRA222, una variante modificada del anticuerpo Cris7 humanizado, se volvieron a humanizar los dominios variables de Cris7 mediante el uso de secuencias marco de línea germinal humana. El dominio variable de cadena pesada DRA222 es la SEQ ID NO:87, y el dominio variable de cadena ligera DRA222 es la SEQ ID NO:90. A menudo se indica Fc DRA222 como TSC311 o TSC312 (la secuencia de aminoácidos es la SEQ ID NO:2; la secuencia de ácido nucleico es la SEQ ID NO:1). Ver Reinherz, E. L. et ál. (eds.), Leukocyte typing II., Springer Verlag, Nueva York, (1986) para una descripción del anticuerpo Cris7 original. También se realizaron cambios adicionales para mejorar la afinidad y la estabilidad térmica.

Métodos

[00215] Se utilizaron los siguientes métodos para obtener los resultados que se muestran en este ejemplo:

[00216] Calorimetría de barrido diferencial (DSC). Se obtuvieron termogramas para proteínas recombinantes purificadas mediante

técnicas de purificación estándar en un instrumento GE VP-Capillary DSC equipado con un procesador de muestras automático. Se inyectaron aproximadamente 550 µL de cada muestra (típicamente 0.5 mg/mL) en PBS al mismo capilar, mediante el uso de PBS como control en el segundo capilar. Se llevó a cabo el análisis a temperaturas de 25°C a 130°C, con una velocidad de calentamiento de 1°C por minuto. La respuesta se estableció en baja, y se utilizó un tiempo de muestreo de 8 ms. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el uso de Origin. El termograma de la muestra se corrigió para tomar en cuenta la capacidad térmica del amortiguador al restar un barrido anterior de amortiguador/amortiguador mediante el uso de un vehículo de formulación, se normalizó en función de la concentración y se corrigió el valor de referencia.

[00217] Fluorimetría diferencial de barrido (DSF). En un formato de alto rendimiento, también se obtuvieron termogramas para proteínas recombinantes purificadas mediante técnicas de purificación estándar a través de un ensayo de DSF realizado en una máquina de PCR en tiempo real (Bio-Rad iCycler iQ5). Aproximadamente 40 µL de cada muestra en una concentración de 0.8 mg/mL en PBS se mezclaron con 5 µL de tinte anaranjado SYPRO (n.° de catálogo S-6650, Life Technologies) diluido previamente. Se estableció un protocolo de curva de fusión en el aumento de la temperatura de 25°C a 90°C, 0.2°C por etapa. Se recabaron señales fluorescentes a través del conjunto de filtro de tinte fluorescente TexasRed, que tiene un filtro de estimulación 575/30X y un filtro de emisión 620/30M. Los datos de intensidad fluorescente recabados se exportaron al software de análisis de datos Prism 6 (GraphPad Software, Inc.). Se calculó el valor de Tm térmica de la proteína como la temperatura cuando las segundas derivadas de la intensidad fluorescente en función de la temperatura $-d(RUF)/dT2=0$.

[00218] Citometría de flujo en linfocitos T Jurkat humanos Los estudios de unión se llevaron a cabo mediante procedimientos de tinción a base de citometría de flujo estándar con la línea de linfocitos T Jurkat $CD3^+$. Todo el marcado y los lavados se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de fondo en U en amortiguador de solución salina con BSA al 3 % y EDTA 2 mM. Las células Jurkat se colocaron en placas a razón de 200,000 células por pocillo y se incubaron con concentraciones dentro del intervalo de 0.1 nM a 200 nM de moléculas de prueba a 50 µL volumen/pocillo, durante 30 minutos en hielo. Las células se lavaron tres veces y luego se incubaron durante 30 minutos más en hielo con anticuerpo policlonal secundario con marcadores fluorescentes de reacción cruzada mínima, $F(ab')^2$ de IgG antihumana de cabra, (Jackson ImmunoResearch Laboratories) y el tinte de viabilidad 7-AAD. Luego se lavaron dos veces las células, y las muestras se adquirieron en un citómetro de flujo BD LSRII. Los archivos de la muestra se analizaron mediante el uso del software FlowJo; la intensidad de fluorescencia promedio (MFI, por sus siglas en inglés) de la población viva de células Jurkat de cada pocillo se calculó luego de la regulación de las células vivas (dispersión posterior contra dispersión lateral, luego células 7-AAD-).

[00219] Modelación de homología, análisis de propensidad de acumulación espacial. Se construyeron modelos de homología en Accelrys Discovery Studio 4.0 para dominios variables mediante el uso de los protocolos Annotate Antibody Sequence, Identify Framework Templates, Model Antibody Framework y Model Antibody Loops. También se llevó a cabo un análisis de propensidad de acumulación especial con Accelrys Discovery Studio 4.0 mediante el uso del protocolo Calculate Aggregation Scores.

[00220] Ensayos de liberación de cromo con linfocitos T humanos. Las líneas celulares tumorales positivas para el objetivo (líneas celulares MDA-MB-231, Kasumi-2, C4-2B y Ramos) se cultivaron de acuerdo con los protocolos proporcionados. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) de sangre humana mediante el uso de gradientes de Ficoll estándar. Las células aisladas se lavaron en amortiguador salino. Los linfocitos T se aislaron de forma adicional mediante el uso de un kit de aislamiento de linfocitos T Pan (n.° de catálogo 130-096-535, Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Alemania) mediante el uso del protocolo del fabricante. Los linfocitos T aislados se separaron en alícuotas y se almacenaron a largo plazo en nitrógeno líquido. Los linfocitos T preparados previamente se descongelaron un día antes del ensayo en medio RPMI tibio con suero humano al 10 %. Durante el ensayo, se agregaron concentraciones de moléculas biespecíficas con una concentración final dentro del intervalo de 200 pM a 0.01 pM a los linfocitos T preparados previamente (aproximadamente 100,000 por pocillo). Se generó un control de lisis total al incluir NP-40 al 0.04 % como tratamiento.

[00221] Aproximadamente 2.5×106 células objetivo se trataron con 0.125 mCi de 51Cr y se incubaron durante 90 minutos en una incubadora humidificada con CO2 al 5 % a 37°C. Luego de la incubación, las células se lavaron 4 veces con medio de ensayo diluido (RPMI con suero humano al 1 %) y se resuspendieron en 12.5 mL del medio de ensayo completo (RPMI con suero humano al 10 %). De esta suspensión, se dispensaron 50 µL por pocillo en placas de 96 pocillos con fondo en U (aproximadamente 10,000 células por pocillo) para llevar el volumen total a 200mL por pocillo, y la relación de linfocito T con respecto a célula objetivo a 10:1. Se generó un control de lisis nula mediante solamente células

objetivo, y se omitieron los linfocitos T.

[00222] Se incubaron las placas durante 4 horas (y ocasionalmente también durante 24 horas) a 37°C, CO2 al 5 % en una incubadora humidificada, luego de lo cual se centrifugaron a 1000 rpm durante 3 minutos, y se transfirieron 25 µL de sobrenadante de cada pocillo al pocillo correspondiente de una placa de muestra Luma de 96 pocillos. Se dejaron secar al aire las placas de muestra en una campana de seguridad química durante 18 horas, y luego se leyó la radiactividad en un contador de centelleo de microplacas TopCount (PerkinElmer) mediante el uso de un protocolo estándar.

[00223] Se calculó el porcentaje de lisis específica mediante el uso de la fórmula: ((señal en muestra tratada con fármaco – señal de fondo de muestras con células objetivo solamente)/(señal en los pocillos de lisis total - señal de fondo de muestras con células objetivo solamente))×100.

[00224] Citometría de flujo en linfocitos T de cynomolgus Un proveedor (Charles River laboratories) envió durante la noche sangre periférica de macaco cynomolgus recolectada en tubos de heparina. Al recibirse, las células de sangre periférica (PBMC) se aislaron mediante el uso de tubos de separación por densidad (tubos CPT, Beckton Dickinson). La sangre se diluyó 1 a 1.5 en amortiguador salino antes de transferirla a los tubos CPT. Los tubos CPT se centrifugaron y la población de PBMC separada se recolectó y se lavó con amortiguador salino con BSA al 0.2 % y EDTA 5 nM. El resto de los glóbulos rojos de la preparación se lisó mediante el uso del amortiguador de lisis de cloruro de amonio-potasio. Las células se lavaron durante un tiempo adicional para eliminar las plaquetas restantes.

[00225] Todas las etapas de marcado de PBMC y lavado se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de fondo en U en amortiguador de solución salina con BSA al 0.2 % y EDTA 2 mM. Las PBMC se colocaron en placas a razón de 200,000 células por pocillo y se incubaron con concentraciones dentro del intervalo de 0.1 nM a 300 nM de moléculas de prueba a 50 µL volumen/pocillo, durante 30 minutos en hielo. Las células se lavaron tres veces, luego se incubaron durante 30 minutos más en hielo con anticuerpos marcados de forma fluorescente para primates no humanos CD2 y CD16 (Biolegend), anticuerpos antiidiotipo para dominios de unión anti-CD37 o anti-PSMA, y el tinte de viabilidad 7-AAD. Las muestras se lavaron dos veces, se fijaron durante 20 minutos en hielo con solución de formaldehído al 1 % en solución salina, se lavaron nuevamente y se adquirieron en un citómetro de flujo BD LSRII. Los archivos de la muestra se analizaron mediante el uso del software FlowJo; la intensidad de fluorescencia promedio (MFI) de la unión de las moléculas de prueba en los linfocitos T de cada pocillo se calculó luego de la regulación de los linfocitos T vivos (dispersión posterior contra dispersión lateral, células 7-AAD$^-$, CD2$^+$ CD16$^-$).

[00226] **Ensayos de liberación de cromo con PBMC de cynomolgus.** Las líneas celulares C4-2B y Ramos se cultivaron de acuerdo con los protocolos proporcionados. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre periférica de macaco cynomolgus mediante el uso del tubo de preparación celular BD VACUTAINER® CPT™ con heparina sódica (n.° de catálogo 362753). Las células aisladas se lavaron en amortiguador salino. Se agregaron concentraciones de moléculas biespecíficas con una concentración final dentro del intervalo de 10000 pM a 0.0128 pM a las PBMC aisladas (aproximadamente 100,000). Se generó un control de lisis total al incluir NP-40 al 0.04 % como tratamiento.

[00227] Aproximadamente 5×10^6 células C4-2B objetivo o Ramos se trataron con 0.25 mCi de ^{51}Cr y se incubaron durante 75 minutos a 37°C. Luego de la incubación, las células se lavaron 4 veces con el medio de cultivo celular (RPMI con FBS al 10 % FBS, NEAA al 1 %, piruvato de sodio al 1 %, glutamina de Na y HEPES 20 mM) y se volvieron a suspender en 25 mL de medio. De esta suspensión, se dispensaron 50 µL por pocillo en placas de 96 pocillos con fondo en U (aproximadamente 10,000 células/pocillo) para llevar la relación de linfocitos T con respecto a células objetivo a 10:1.

[00228] Se incubaron las placas durante 4 horas a 37°C, CO_2 al 5 % en una incubadora humidificada, luego de lo cual se centrifugaron a 225 rpm x G durante 3 minutos, y se transfirieron 25 µL de sobrenadante de cada pocillo al pocillo correspondiente de una placa de muestra Luma de 96 pocillos. Se dejaron secar al aire las placas de muestra en una campana de seguridad química durante 18 horas, y luego se leyó la radiactividad en un contador de centelleo TopCount mediante el uso de un protocolo estándar.

Resultados

[00229] **Etapa 1: Generación de construcciones iniciales de unión a CD3 humanizado**

[00230] Los dominios variables de Cris7 se volvieron a humanizar mediante el uso de cuatro secuencias de línea germinal pesada variable humana (IGHV1-2*02 (H7), IGHV1-46*02 (H8), IGHV1-3*01(H9) e IGHV1-69*02 (H10)) y 2 secuencias de línea germinal de cadena ligera variable humana (IGKV3-11*01 (L4) y IGKV1-33*01 (L5)) con base en la homología de secuencia. Se generó un total de 12 construcciones de fragmento variable de cadena simple (scFv) en el

formato Fc anti-CD3 scFv mediante el uso del enlazador H75 (QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS; SEQ ID NO:148) (Tabla 3). Se proporcionan en la Tabla 14 las secuencias de 12 construcciones y la molécula de control Fc DRA222 (TSC311 o TSC312).

Tabla 3. Composición de dominio variable de construcciones iniciales

Cadena pesada	**Cadena ligera**		
	L1 (cadena ligera original)	**L4**	**L5**
H7	H7L1 (TSC313)	H7L4 (TSC314)	H7L5 (TSC315)
H8	H8L1 (TSC316)	H8L4 (TSC317)	H8L5 (TSC318)
H9	H9L1 (TSC319)	H9L4 (TSC320)	H9L5 (TSC321)
H10	H10L1 (TSC322)	H10L4 (TSC323)	H10L5 (TSC324)

[00231] Las 12 construcciones se expresaron de forma transitoria en células HEK293, se purificaron y se evaluaron para determinar la unión a linfocitos T Jurkat y se evaluaron para determinar su estabilidad térmica. Las construcciones que contenían la cadena ligera L4 o la cadena pesada H9 tenían niveles menores de expresión de proteína (ver columna de rendimiento final en la Tabla 4) y/o niveles mayores de agregados de peso molecular elevado (ver columna de SEC analítico en la Tabla 4) y se eliminaron en la siguiente etapa de optimización. Si bien la mayoría de las construcciones adicionales tuvo alguna mejora en cuanto a la estabilidad térmica de la scFv con respecto a los dominios humanizados originales (TSC312) según se midió con el punto medio de desnaturalización térmica (Tm) mediante el uso de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (Tabla 5), el nivel de saturación de unión observado en los linfocitos T Jurkat se redujo con la variación de los niveles

(Figura 1). La construcción más estable, TSC324, tuvo una reducción cerca del 50 % de la mediana de la intensidad de fluorescencia observada ante saturación y un aumento doble múltiplo de la EC50 de unión (3.6 nM) en comparación con la construcción humanizada original (TSC312, también conocida como DRA222).

Tabla 4. Expresión y pureza del material expresado de forma transitoria

Molécula	Nombre de la base de datos	Título en etapa 1 (µg/ml)	Rendimiento final (mg)	SEC analítico - Pico principal (%)	SEC analítico - % de recuperación
Fc DRA222	TSC312	43.8	4.12	92.6	100.3
Fc H7L1	TSC313	35.2	2.66	95.3	90.2
Fc H7L4	TSC314	57.8	5.78	58.8	96.0
Fc H7L5	TSC315	52.6	6.99	90.6	93.3
Fc H8L1	TSC316	39.9	3.73	93.4	99.5
Fc H8L4	TSC317	52.9	4.95	66.5	97.6
Fc H8L5	TSC318	48.1	4.83	92.1	96.2
Fc DRA222	TSC312	16.1	1.41	95.4	97.8
Fc H9L1	TSC319	8.0	0.71	80.0	85.8
Fc H9L4	TSC320	43.1	3.60	69.3	102.5
Fc H9L5	TSC321	31.1	2.66	92.6	98.6
Fc H10L1	TSC322	45.6	3.94	73.2	56.7
Fc H10L4	TSC323	50.6	4.58	67.3	106.7
Fc H10L5	TSC324	33.1	2.85	90.7	104.0

Tabla 5. Estabilidad térmica según se mide a través de calorimetría diferencial de barrido

5

Moléculas	Tm de anti-CD3 scFv (°C)	Mejora de Tm (con respecto a DRA222)
TSC312 (DRA222)	53.02	
TSC313 (H7L1)	54.47	1.45
TSC315 (H7L5)	54.99	1.97
TSC316 (H8L1)	53.70	0.68
TSC318 (H8L5)	55.16	2.14
TSC312 (H7L1)	52.88	-0.14
TSC321 (H9L5)	53.10	0.08
TSC324 (H10L5)	55.83	2.81

[00232] **Etapa 2: Optimización inicial para restaurar la unión a CD3**

[00233] La meta de la siguiente etapa fue proporcionar la unión a CD3 y mantener a la vez una mejor estabilidad térmica en DRA222. Se introdujeron en esta etapa tres secuencias adicionales de cadena ligera. La primera cadena ligera se basó en la secuencia L5 que contenía dos aminoácidos invertidos a los residuos murinos originales de las posiciones 52 y 53 (LL a RW), y esta cadena ligera se denominó L6. También se utilizaron otras dos cadenas ligeras de línea germinal (IGKV1-39*01 (L7) y IGKV3D-20*1 (L8) que contenían los mismos dos aminoácidos invertidos en la posición 52 y 53. Las 3 cadenas ligeras nuevas (L6, L7 y L8) se combinaron con 3 cadenas pesadas (H7, H8 y H10) en el formato Fc anti-CD3 scFv para proporcionar la siguiente combinación de scFv (Tabla 6):

Tabla 6. Composición de dominio variable de construcciones de la segunda ronda

Cadena pesada	Cadena ligera		
	L6	**L7**	**L8**
H7	H7L6 (TSC334)	H7L7 (TSC335)	H7L8 (TSC336)
H8	H8L6 (TSC337)	H8L7 (TSC338)	H8L8 (TSC339)
H10	H10L6 (TSC340)	H10L7 (TSC341)	H10L8 (TSC342)

[00234] Estas 9 construcciones se expresaron de forma transitoria en células HEK293 y se examinaron para determinar la expresión, unión, estabilidad térmica y calidad de la proteína. Las secuencias de estas 9 construcciones se hallan en la Tabla 14. La serie H10 de moléculas (TSC340, TSC341, TSC342) tuvo la mejor unión de todas las construcciones nuevas (Figura 2) y alcanzó niveles comparables de saturación de unión en linfocitos T Jurkat a los de TSC312. No obstante, la EC50 medida para la unión fue aun dos veces mayor que la molécula original, TSC312. La serie H10 de moléculas también tuvo una mejora significativa de la estabilidad térmica según se midió en el aumento de Tm en comparación con TSC312 mediante el uso de fluorimetría diferencial de barrido (DSF) (Figura 3). De estas tres moléculas, se seleccionó TSC342 como la molécula principal para una optimización adicional debido a su mejora en cuanto a la estabilidad térmica.

[00235] La secuencia murina original se examinó luego para determinar posibles puntos de interés a mutar para mejorar la unión. Se seleccionaron tres residuos para la reversión y se retromutaron de manera independiente: G27Y(TSC370), M53I(TSC371) e I21M(TSC372). Los estudios de unión de estas tres construcciones en linfocitos T Jurkat revelaron que la mutación G27Y en la cadena pesada restauraba la unión a CD3 a niveles comparables a los de la construcción original TSC312 (Figura 4). También se evaluó la

estabilidad de estas tres construcciones mediante DSC. Si bien la mutación G27Y no mejoró el Tm, sorprendentemente, ambas mutaciones restantes, M53I en la cadena pesada e I21M en la cadena ligera mejoraron independientemente el Tm 3-4°C (Tabla 7).

Tabla 7. Estabilidad térmica de mutantes diseñados para mejorar la unión

Mutaciones	Construcciones	Tm (°C)	ΔTm (°C)
Sin mutación	TSC312	52.8	-
TSC342 G27Y	TSC370	53.6	0.8
TSC342 M53I	TSC371	55.97	3.17
TSC342 I21M	TSC372	56.55	3.75

[00236] Etapa 3: Etapa de optimización final para mejorar la estabilidad térmica

[00237] El modelo de homología de TSC370 se examinó mediante el uso de la propensidad de agregación espacial para identificar puntos de interés de posible agregación. Se identificó que mutación, A9P en la cadena pesada, reduce un posible punto de interés de posible agregación en el modelo de homología. Esta mutación se introdujo en la estructura principal de TSC370 para producir TSC390. Esta mutación por sí sola tuvo un efecto leve en la mejora de Tm (0.25°C). La mutación A9P se combinó con las mutaciones M53I e I21M descritas anteriormente para generar las siguientes construcciones Fc anti-CD3 (Tabla 8):

Tabla 8. Lógica detrás del conjunto de mutación de construcciones de la cuarta ronda

Construcciones	G27Y (mejora de afinidad)	A9P (mejora de estabilidad)	M53I (mejora de estabilidad)	I21M (mejora de estabilidad)
TSC390	X	X		
TSC391	X	X	X	
TSC392	X	X		X
TSC393	X		X	X
TSC394	X	X	X	X

Tabla 9. Estabilidad térmica de las construcciones de la cuarta ronda evaluada mediante DSC

Mutaciones	Nombre	Tm	ΔTm
Sin mutación	TSC312	52.8	-
TSC370_A9P	TSC390	53.05	0.25
TSC370_A9P_ M53I	TSC391	56.57	3.77
TSC370_A9P_ I21M	TSC392	59.15	6.35
TSC370_ M53I_ I21M	TSC393	58.29	5.49
TSC370_A9P_ M53I_ I21M	TSC394	59.3	6.5

[00238] La combinación de dos o más de estas mutaciones aparentó tener un efecto favorable sobre la estabilidad térmica, tal como se evidencia a través de un aumento sustancial de Tm a partir del análisis de DSC (Tabla 9). Sorprendentemente, la mutación A9P también actuó de forma sinérgica con otras mutaciones, y proporcionó un aumento de 1 a 2.6 C de la estabilidad en comparación con las construcciones emparejadas sin la mutación A9P. Más importante, las mutaciones estabilizantes no afectaron la unión a CD3 (Figura 5).

[00239] También se construyeron moléculas biespecíficas dirigidas a PSMA y CD3 mediante el uso de estas moléculas scFv anti-CD3 para estudiar el efecto, de existir, de los cambios en el scFv anti-CD3 sobre la actividad de citotoxicidad de linfocitos T redirigida (RTCC). La construcción humanizada original (DRA222) es muy eficaz para el redireccionamiento de la citotoxicidad de linfocitos T (ver, por ejemplo, US 2014/0161800). Las construcciones nuevas se analizaron para determinar su capacidad de mostrar una actividad similar. Se confeccionaron cuatro construcciones distintas anti-PSMA x anti-CD3 mediante el uso de TSC391, TSC392, TSC393 y TSC394, y estas se denominaron TSC408, TSC409, TSC410 y TSC411, respectivamente. Las cuatro construcciones tuvieron una actividad de RTCC similar a la de una molécula construida con el scFv DRA222 original (TSC249) (Figura 6), lo que verificó que la actividad citotóxica y la unión fueron comparables a las de los linfocitos T humanos.

[00240] Etapa 4: Etapa de optimización para restaurar la actividad y reactividad cruzada de cynomolgus

[00241] Se demostró anteriormente que la construcción humanizada original (DRA222) también se unía a linfocitos T de mono cynomolgus y redirigía su actividad citotóxica a células objetivo al utilizarse en formato biespecífico. TSC408, TSC409, TSC410 y TSC411 se evaluaron para determinar su unión y actividad citotóxica con los linfocitos T de cynomolgus. De forma inesperada, TSC408, TSC409, TSC410 y TSC411 tuvieron todos una unión reducida a linfocitos T de mono cynomolgus (Figuras 7A y 7B) y una reducción significativa de la actividad de RTCC mediante el uso de linfocitos T de cynomolgus al igual que las células efectoras en comparación con una molécula biespecífica anti-PSMA x anti-CD3 que contiene DRA222 (Figuras 8A y 8B). Esto no se anticipó, dado que la unión y

la actividad con los linfocitos T humanos fue directamente comparable a la de las construcciones que contenían DRA222.

[00242] Se utilizaron dos abordajes para intentar restaurar la unión al CD3 de cynomolgus. Un abordaje fue combinar la cadena ligera de TSC394 con la cadena pesada de DRA222 o combinar la cadena pesada de TSC394 con la cadena ligera de DRA222 para ver si los residuos de marco específicos de un marco contribuían a la unión. El segundo abordaje fue la retromutación de los residuos de las posiciones 86 y 87 de la cadena ligera de TSC394. Los residuos de estas dos posiciones interactúan con CDR de cadena ligera que podrían afectar la unión al CD3 de cynomolgus. Estas variantes se incorporaron en las moléculas biespecíficas anti-CD37 x anti-CD3 (Tabla 10). Algunas de las variantes, especialmente TSC455, TSC456 y TSC452, presentaron una unión mejorada a los linfocitos T de cynomolgus en comparación con anti-CD37 x TSC394 (TSC445), según lo reflejaron los niveles mayores de unión a concentraciones saturantes (Figura 9). También se llevó a cabo un ensayo de RTCC de cynomolgus que mostró que TSC456 y TSC452 tuvieron una actividad comparable a la de CAS105 (Figura 10). Además, estas moléculas tuvieron una estabilidad térmica superior en comparación con CAS105 (Tabla 11), tal como lo evidencia un mayor Tm1 al analizarse mediante DSC. Las alineaciones del scFv de DRA222, scFv de TSC455 y scFv de TSC456 se muestran en la Figura 13.

Tabla 10. Quinta ronda de construcciones optimizadas

Construcciones anti-CD3	Descripción de moléculas biespecíficas anti-CD37 X anti-CD3
CAS105	anti-CD37 x DRA222
TSC445	anti-CD37 x TSC394
TSC452	anti-CD37 x (TSC394VL+ DRA222 VH)
TSC453	anti-CD37 x (TSC394VH + DRA222 VL)
TSC454	anti-CD37 x TSC394 E86D
TSC455	anti-CD37 x TSC394 F87Y
TSC456	anti-CD37 x TSC394 E86D F87Y

Tabla 11. Estabilidad de construcciones biespecíficas

Construcciones anti-CD3	Descripción de moléculas biespecíficas anti-CD37 X anti-CD3	Tm 1
CAS105	Anti-CD37 x DRA222	53.04
TSC445	anti-CD37 x TSC394	55.45
TSC452	anti-CD37 x (TSC394VL+ DRA222 VH)	55.37
TSC453	Anti-CD37 x (TSC394VH + DRA222 VL)	56.54
TSC454	Anti-CD37 x TSC394 E86D	57.94
TSC455	Anti-CD37 x TSC394 F87Y	56.73
TSC456	Anti-CD37x TSC394 E86D F87Y	55.45

Ejemplo 2. Impactos de la mejora de la estabilidad térmica sobre la estabilidad de almacenamiento

[00243] En principio, las proteínas con una mayor estabilidad termodinámica también deberían ser más resistentes a la agregación en almacenamiento, y deberían tener una mayor estabilidad de almacenamiento en comparación con proteínas menos estables. Para determinar si los aumentos observados en el Tm se correlacionaron con una mayor estabilidad de almacenamiento, las proteínas enumeradas en la Tabla 10 se evaluaron para determinar su estabilidad de almacenamiento en PBS a 25°C durante dos semanas.

[00244] Cada proteína se sometió a intercambio de amortiguador en PBS mediante el uso de cromatografía de exclusión por tamaño preparativa y la concentración de proteína se ajustó a 1 mg/mL. Para cada proteína a evaluar, se prepararon cuatro viales, cada uno de aproximadamente 120 µL. Se utilizó un vial en cada punto temporal de estabilidad. Se determinó la pureza al analizar 25 µL (o 25 µg) en una columna HPLC de exclusión por tamaño analítica equilibrada en PBS y medir la absorbancia a 280 nm. Se administraron inyecciones por triplicado para cada construcción en cada punto temporal. Luego de la finalización del método SEC, el cromatógrafo se integró mediante el uso del software Agilent ChemStation. Se calculó el porcentaje de pureza de cada proteína al dividir el área pico de la molécula intacta entre el área pico total, y luego multiplicarla por 100.

(área pico de la molécula intacta) / (área pico total) x 100 = % de pureza

[00245] La pureza indicada fue un promedio de los valores obtenidos a partir de tres inyecciones del mismo vial. La pureza se determinó típicamente a T=0, 3, 7 y 14 días. Los valores de pureza se

graficaron en una gráfica en función del tiempo y se llevó a cabo un análisis de regresión lineal. La pendiente de la línea de regresión representó la velocidad de disminución de la pureza para cada proteína. La velocidad de disminución de la pureza se utilizó para estimar la cantidad de días de almacenamiento que provocarían una disminución de la pureza de 2 %. La estabilidad de las diversas variantes se comparó al clasificarlas de la cantidad mayor a la cantidad menor de días que se estimó que provocarían una disminución del 2 %. Para mitigar la variabilidad entre ensayos, los valores de estabilidad de almacenamiento no se compararon entre los distintos experimentos; las construcciones dentro del mismo grupo experimental se clasificaron solamente entre sí.

[00246] Todas las moléculas nuevas presentaron una estabilidad en solución superior en PBS a 25°C en comparación con CAS105 (Figura 11). También se calculó el tiempo hasta la formación de agregado para cada construcción (Tabla 12).

Tabla 12. Estabilidad de almacenamiento relativa a 25°C

Construcción anti-CD3	Descripción de moléculas biespecíficas anti-CD37 X anti-CD3	Cant. de días en disminuir 2 %
CAS105	Anti-CD37 x DRA222	4
TSC445	Anti-CD37 x TSC394	8
TSC450	Anti-CD37 x TSC313	12
TSC451	Anti-CD37 x TSC316	12
TSC452	Anti-CD37 x (TSC394VL+H4)	7
TSC453	Anti-CD37 x (TSC394VH+L1)	8
TSC454	Anti-CD37 x TSC394 E462D	7
TSC455	Anti-CD37 x TSC394 F463Y	10
TSC456	Anti-CD37 x TSC394 DY	10

[00247] Estos datos mostraron que casi todas las construcciones tuvieron un aumento del doble o más en la estabilidad de almacenamiento a 25°C en comparación con la construcción que contenía el anti-CD3 scFv original (DRA222).

Ejemplo 3. Impactos de la mejora de la estabilidad térmica sobre la estabilidad en suero

[00248] De forma similar a la estabilidad de almacenamiento, las moléculas con una mayor estabilidad termodinámica a menudo también son más resistentes a la proteólisis, que puede mejorar la estabilidad en suero humano. Esto, a su vez, puede mejorar la farmacocinética del suero y la exposición general a un agente terapéutico.

[00249] Para analizar si las mejoras de la estabilidad

termodinámica afectaron la estabilidad en suero general, se evaluó una de las moléculas scFv anti-CD3 (TSC394 F463Y) para determinar la estabilidad en suero en el contexto de una molécula biespecífica anti-ROR1 x anti-CD3 (ROR193). También se evaluó de forma simultánea una molécula biespecífica similar que contenía el scFv anti-CD3 original, DRA222 (ROR133). El anticuerpo R11 contra ROR1 de conejo original utilizado para generar los dominios de unión a ROR1 se describe, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2013/0251642 y Yang et ál., PLoS ONE 6(6): e21018 (2011).

[00250] Se recolectó suero humano donado por un donante saludable aleatorio en un Vacutanor rojo/gris (BD# 367988), y se preparó de acuerdo con el protocolo sugerido por el proveedor. A los artículos de prueba se les agregaron 50 µL de suero a una concentración de 1 µM en tubos de PCR estériles, y se incubaron en una incubadora de cultivo de tejido humidificada a 37°C hasta 21 días. Los puntos temporales específicos fueron a los 21, 14, 7, 3 y 0 días. Las muestras se incubaron en orden cronológico inverso, comenzando por "ensayo del día 21", y todas las muestras se evaluaron de forma simultánea mediante el uso de un ensayo de RTCC de liberación de cromo al final de la incubación al "día 0 del experimento" según el protocolo enumerado anteriormente en el Ejemplo 1. Los valores EC50 se ajustaron a partir de las curvas de titulación llevadas a cabo con las muestras en cada punto temporal y se normalizaron en función del valor EC50 medido para cada construcción al día 0.

[00251] El trazado de los valores EC50 en el tiempo mostró una diferencia dramática para la estabilidad en suero observada de ROR133 c. ROR193 (Figura 12), con una pérdida 2.5 múltiplo de la EC50 observada en 21 días para ROR133, pero un cambio mínimo de la EC50 para ROR193. Esto demuestra que un cambio moderado de la

estabilidad termodinámica puede tener un impacto visible sobre la estabilidad en suero.

Ejemplo 4. Impactos de la mejora de la estabilidad termodinámica sobre la calidad y expresión de la proteína

[00252] Se demostró anteriormente que las mejoras en la estabilidad termodinámica pueden producir mejoras en la expresión de proteínas y calidad de la proteína general, según se mide a través de la producción de agregados de peso molecular elevado durante la producción de proteínas.

[00253] Para evaluar si la mayor estabilidad termodinámica de las regiones scFv anti-CD3 se tradujeron en una mayor expresión de la proteína o calidad de la proteína, uno de los dominios anti-CD3 (TSC394DY) se comparó con DRA222 en el contexto de cinco pares distintos de moléculas biespecíficas anti-ROR1 x anti-CD3, cada una con el mismo scFv anti-ROR1 (Tabla 13).

Tabla 13. Calidad de la proteína y expresión relativa

Par BD	ID de construcción	Dominio de unión a CD3	Expresión (ug/mL)	% de mejora	SEC (post-ProA)	% acumulación de HMW	% de reducción de acumulación
A	ROR134	DRA222	26		78	22	
	ROR189	TSC394DY	37	42 %	89	11	50 %
B	ROR154	DRA222	16		91	9	
	ROR185	TSC394DY	26	63 %	94	6	33 %
C	ROR179	DRA222	14		83	17	
	ROR186	TSC394DY	27	93 %	88	12	29 %
D	ROR181	DRA222	25		81	19	
	ROR191	TSC394DY	33	32 %	90	10	47 %
E	ROR182	DRA222	16		90	10	
	ROR192	TSC394DY	21	31 %	92	8	20 %

[00254] Con cada par de moléculas, se observó un título mayor de expresión de proteína total – de 31 % a 93 % mayor – con la construcción que tenía el scFv anti-CD3 estabilizado (TSC394DY). A su vez, dentro de cada par de moléculas, la construcción que tenía el scFv anti-CD3 estabilizado tuvo un nivel menor de agregados de alto peso molecular luego de la purificación de la proteína A (una reducción de 20 % a 50 % de los niveles de acumulación). Esto confirma que la inclusión de un scFv anti-CD3 estabilizado puede producir una mayor expresión de proteína y mejor calidad de la proteína en comparación con el scFv anti-CD3 original.

Ejemplo 5. Efectos de los dominios de unión anti-CD3 estabilizados sobre la estabilidad y farmacocinética de las moléculas de unión Anti-PSMA X Anti-CD3

[00255] Para evaluar los efectos de un scFv anti-CD3 estabilizado sobre la estabilidad y la farmacocinética de una molécula de unión biespecífica, el dominio de unión a PSMA de TSC266 (una molécula

biespecífica anti-PSMA X anti-CD3 que comprende el dominio de unión a CD3 DRA222) se transfirió a una molécula biespecífica con el scFv anti-CD3 TSC456. Esta nueva molécula biespecífica se denomina TSC471. Se dosificó por vía intravenosa a ratones BALB/c con TSC266 y TSC471 a aproximadamente 10 mg/kg. Se diluyó TSC266 en PBS, mientras que TSC471 se diluyó en amortiguador de formulación, que se utilizó para todas las diluciones (succinato 5 mM, sacarosa al 6.5 %, Tween80 al 0.02 %, pH 4.8). Se recolectó suero de 3 animales en 10 puntos temporales (n = 30 en total). Los puntos temporales fueron 15 min y 2, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 336 y 504 hr luego de la administración de las moléculas biespecíficas. Se utilizaron extracciones de sangre de las extremidades para recolectar volúmenes mayores. Se determinaron las concentraciones en suero mediante el uso de métodos ELISA que capturan el dominio de unión anti-PSMA y la detección del dominio de unión anti-CD3. Se utilizaron concentraciones en suero en el tiempo para determinar las estimaciones de parámetros de farmacocinética (PK) mediante análisis no compartimental (NCA, por sus siglas en inglés) y análisis compartimental. Las muestras en suero de puntos temporales posteriores también se analizaron para detectar la presencia de anticuerpos contra el fármaco mediante el uso de un ELISA de puenteado estándar con las moléculas biespecíficas respectivas +/- biotina.

[00256] Más específicamente, se utilizaron los siguientes métodos ELISA. Las concentraciones de los biespecíficos anti-PSMA X anti-CD3 se determinaron mediante el uso de placas de 96 pocillos recubiertas con un anticuerpo monoclonal de ratón (mAb 1H5) para capturar la parte contra PSMA de cada construcción. Los otros extremos de las construcciones se detectaron mediante el uso de un anticuerpo monoclonal de ratón conjugado con biotina dirigido al dominio de unión anti-CD3 (mAb 5H5), de forma que solo se midiera

la proteína intacta con este método ELISA. Para cuantificar los complejos inmunitarios a partir de muestras de suero y controles de ensayo, se utilizó peroxidasa del rábano picante polimerizada (poli HRP) y un sustrato de peroxidasa fluorogénico, con los resultados medidos en una lectora de placas fluorescentes. Las curvas estándar utilizadas para calcular las concentraciones en suero de diversas concentraciones conocidas de la construcción biespecífica de PSMA adecuada agregada en el diluyente de ELISA. Se utilizó el software SOFTMAX® Pro software para calcular las concentraciones en suero mediante el uso de una ecuación logística de 4 parámetros, así como precisión y exactitud para los estándares y muestras de prueba.

[00257] Los resultados de estos estudios se muestran en las Figuras 14 y 15. Mediante análisis no compartimental (NCA) con el software Phoenix-64 WinNonLin, TSC471 tuvo un aumento de al menos el doble en cuanto a su semivida, con una reducción de 3-4 veces del parámetro de depuración, en comparación con TSC266. El Fc de TSC471 conservó las características funcionales de TSC266 (sin actividad de ADCC ni CDC, unión a FcRn equivalente) con una mejor estabilidad. El Fc de TSC471 comprende una versión con mejor estabilidad del dominio CH2. Las mutaciones son las mismas en la región '234-236' de la molécula que en el Fc de TSC266, pero el Fc de TSC471 tiene una cantidad menor de mutaciones en la región de CDC, que mantiene solamente la mutación K322A, en vez de las tres que se hallan en el Fc CH2 nulo. El scFv anti-CD3 de TSC471 mantuvo la unión y la actividad en los linfocitos T humanos y de cynomolgus. El enlazador utilizado en TSC471 tuvo una mayor resistencia a las proteasas de CHO y otras PTM y no contiene un sitio de glicosilación unido a N.

Ejemplo 6. Efectos de los dominios de unión anti-CD3 estabilizados sobre la farmacocinética de las moléculas de unión Anti-ROR1 X Anti-

CD3

[00258] Se comparó la farmacocinética de las moléculas biespecíficas anti-ROR1 x anti-CD3 que contienen ya sea el dominio de unión a CD3 menos estable DRA222 o el dominio de unión a CD3 más estable TSC456. Se evaluaron las siguientes construcciones. Se proporcionan las secuencias de las construcciones en la Tabla 14.

Construcción	**Anticuerpo contra ROR1**	**Anticuerpo contra CD3**
ROR206 (línea CHO: ROR206a)	Dominio de unión A	DRA222
ROR207 (línea CHO: ROR207a)	Dominio de unión A	TSC456
ROR208 (línea CHO: ROR208a)	Dominio de unión B	DRA222
ROR209 (línea CHO: ROR209a)	Dominio de unión B	TSC456

[00259] Se dosificó por vía intravenosa a ratones NSG con las biespecíficas anti-ROR1 x anti-CD3 a aproximadamente 10 mg/kg. Todas las biespecíficas se diluyeron en PBS. Se recolectó suero de 3 animales en 10 puntos temporales (n = 30 para cada construcción) luego de su administración, así como en un punto temporal por dosis. Los puntos temporales fueron 15 min y 2, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 336 y 504 hr luego de la administración de las moléculas biespecíficas. Se utilizaron extracciones de sangre de las extremidades para recolectar volúmenes mayores. Se determinaron las concentraciones en suero mediante el uso de métodos ELISA para detectar la molécula intacta. Se utilizaron concentraciones en suero en el tiempo para determinar las estimaciones de parámetros de PK mediante análisis no compartimental (NCA) y análisis

compartimental.

[00260] Más específicamente, se utilizaron los siguientes métodos ELISA. Las concentraciones de las biespecíficas anti-ROR1 X anti-CD3 se determinaron mediante el uso de placas de 96 pocillos recubiertas con ROR1 ECD-AFH (ROR177) para capturar la parte contra ROR1 de cada construcción. El otro extremo de las construcciones de ROR se detectó mediante el uso de un anticuerpo monoclonal de ratón conjugado con biotina dirigido al dominio de unión anti-CD3 (mAb 5H5), de forma que solo se midiera la proteína intacta con este método ELISA. Para cuantificar los complejos inmunitarios a partir de muestras de suero y controles de ensayo, se utilizó peroxidasa del rábano picante polimerizada (poli HRP) y un sustrato de peroxidasa fluorogénico, con los resultados medidos en una lectora de placas fluorescentes. Las curvas estándar utilizadas para calcular las concentraciones en suero de diversas concentraciones conocidas de la construcción de ROR adecuada agregada en el diluyente de ELISA. Se utilizó el software SOFTMAX® Pro software para calcular las concentraciones en suero mediante el uso de una ecuación logística de 4 parámetros, así como precisión y exactitud para los estándares y muestras de prueba.

[00261] Los resultados de estos estudios se muestran en las Figuras 16, 17A y 17B. Según NCA y análisis compartimental, ROR209a tuvo la semivida más prolongada. ROR207a tuvo las estimaciones de volumen y depuración más bajas según ambos métodos de análisis. Ambas biespecíficas anti-ROR1 con el dominio de unión a CD3 DRA222 tuvieron una semivida más corta y parámetros de depuración más veloces. Cabe destacar que las construcciones con el dominio de unión anti-CD3 (TSC456) tuvieron una mejor farmacocinética que aquellas con el dominio de unión anti-CD3 menos estable (DRA222).

Ejemplo 7. Efectos de los dominios de unión anti-CD3 estabilizados sobre la eficacia *in vivo* de las moléculas de unión Anti-ROR1 X Anti-CD3

[00262] Se mezclaron de forma conjunta células MDA-MB-231 con linfocitos T donantes y matrigel, y se implantaron en el flanco de ratones NOD/SCID al día 0 del estudio. Cada grupo contuvo N=5 animales, con linfocitos T de un donante. La Figura 18 muestra un ejemplo de gráfica que muestra un impacto mínimo de los linfocitos T sobre el desarrollo del tumor por parte de los linfocitos T donantes. Los animales se trataron con PBS o con 30 µg o 3 µg de ROR208 (dominio de unión anti-CD3 DRA222) o ROR209 (dominio de unión anti-CD3 TSC456). La dosis se administró a los días 0, 4 y 8. Se midió el desarrollo de los tumores con calibre en el tiempo del estudio.

[00263] Se observó una inhibición significativa del desarrollo de tumores luego del tratamiento de las biespecíficas ROR. No se observó una diferencia significativa de desarrollo de tumores con linfocitos T del donante (Figura 18) en comparación con el tumor solo. No hubo diferencias significativas entre los animales tratados con ROR208 en comparación con ROR209 en ningún nivel de dosis, lo que indica que el dominio de unión anti-CD3 con mejor estabilidad tuvo la misma potencia que el dominio de unión anti-CD3 no estable.

Ejemplo 8. Efectos de los dominios de unión anti-CD3 estabilizados sobre la eficacia *in vivo* de las moléculas de unión Anti-ROR1 X Anti-CD3

[00264] Se mezclaron de forma conjunta células Kasumi-2 con linfocitos T donantes y matrigel, y se implantaron en el flanco de

ratones NOD/SCID al día 0 del estudio. Cada grupo contuvo N=10 animales, con linfocitos T de un donante. Los animales se trataron con PBS o con 30 µg, 3 µg o 0.3 µg de ROR243 (dominio de unión anti-CD3 TSC456), tal como se muestra en la Figura 19. La dosis se administró a los días 0, 4 y 8. La vía de administración fue intravenosa (IV), a excepción de un grupo, donde la dosis se administró por vía subcutánea (SC). La Figura 19 muestra los resultados del ensayo. Se midió el desarrollo de los tumores con calibre en el tiempo del estudio.

[00265] No se observó una inhibición del desarrollo de tumores en presencia de linfocitos T en ausencia de ROR243 o con tratamiento con ROR243 en ausencia de linfocitos T. Se observó una inhibición significativa del desarrollo de tumores a 0.3 µg por dosis, con titulación dependiente de la dosis. No se observó una diferencia en la vía de administración.

Tabla 14. Secuencias de polipéptidos y dominios de unión y componentes

Secuencia de ADN de Fc DRA222 (TSC311 o TSC312):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga

ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt ggagtctggg 840

ggcggagtgg tgcagcctgg gcggtcactg aggctgtcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ctgggtaagg caggcccctg gacaaggtct ggaatggatt 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacaggttc 1020

acaatcagcg cagacaaatc caagagcaca gccttcctgc agatggacag cctgaggccc 1080

gaggacaccg gcgtctattt ctgtgcacgg ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaagggac tcccgtcact gtctctagcg gtggcggagg gtctgggggt 1200

ggcggatccg gaggtggtgg ctctgcacaa gacatccaga tgacccagtc tccaagcagc 1260

ctgtctgcaa gcgtggggga cagggtcacc atgacctgca gtgccagctc

aagtgtaagt 1320

tacatgaact ggtaccagca gaagccgggc aaggccccca aaagatggat ttatgactca 1380

tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc ttcagtggca gtgggtctgg gaccgactat 1440

accctcacaa tcagcagcct gcagcccgaa gatttcgcca cttattactg ccagcagtgg 1500

agtcgtaacc cacccacgtt cggagggggg accaagctac aaattacatc ctccagctaa 1560

(SEQ ID NO:1)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60. La región Fc es el residuo 61 – 753. El enlazador es 754 a 816. El anti-CD3 scFv es 817 a 1560.

Secuencia de proteína madura de Fc DRA222 (TSC311 o TSC312)

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVESG GGVVQPGRSL RLSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRF TISADKSKST AFLQMDSLRP EDTGVYFCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTPVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSAQ DIQMTQSPSS LSASVGDRVT MTCSASSSVS 420

YMNWYQQKPG KAPKRWIYDS SKLASGVPAR FSGSGSGTDY TLTISSLQPE DFATYYCQQW 480

SRNPPTFGGG TKLQITSSS

499

(SEQ ID NO:2)

Secuencia de ADN de Fc H7L1 (TSC313):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa

1569

(SEQ ID NO:3)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60. La región Fc es el residuo 61 – 753. El enlazador es 754 a 816. El anti-CD3 scFv es 817 a 1569.

Secuencia de proteína madura de Fc H7L1 (TSC313):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502

(SEQ ID NO:4)

Secuencia de ADN de Fc H7L4 (TSC314):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:5)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H7L4 (TSC314):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:6)

Secuencia de ADN de Fc H7L5 (TSC315):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc

ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:7)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H7L5 (TSC315):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:8)

Secuencia de ADN de Fc H8L1 (TSC316):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa

1569

(SEQ ID NO:9)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H8L1 (TSC316):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

160

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502

(SEQ ID NO:10)

Secuencia de ADN de Fc H8L4 (TSC317):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct

gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:11)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H8L4 (TSC317):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:12)

Secuencia de ADN de Fc H8L5 (TSC318):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga

ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg

ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:13)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H8L5 (TSC318):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:14)

Secuencia de ADN de Fc H9L1 (TSC319):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct

gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa

1569

(SEQ ID NO:15)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H9L1 (TSC319):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITRDTSAST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502

(SEQ ID NO:16)

Secuencia de ADN de Fc H9L4 (TSC320):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga

ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg

ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:17)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H9L4 (TSC320):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITRDTSAST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:18)

Secuencia de ADN de Fc H9L5 (TSC321):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct

gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagcttgt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc tggctacacc 900

tttactagat ctacgatgca ttgggtgcgc caggcccccg gacaaaggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accattacca gggacacatc cgcgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaagacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:19)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H9L5 (TSC321):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQRLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITRDTSAST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:20)

Secuencia de ADN de Fc H10L1 (TSC322):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga

ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg

ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccaagcagcc tgtctgcaag cgtgggggac agggtcacca tgacctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aagccgggca aggcccccaa aagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggagtc cctgctcgct tcagtggcag tgggtctggg 1440

accgactata ccctcacaat cagcagcctg cagcccgaag atttcgccac ttattactgc 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccacgttc ggagggggga ccaagctaca aattacatcc 1560

tccagctaa

1569

(SEQ ID NO:21)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de FC H10L1 (TSC322):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PARFSGSGSG TDYTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKLQITS SS 502

(SEQ ID NO:22)

Secuencia de ADN de Fc H10L4 (TSC323):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct

gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacacagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccaacag aaacctggcc aggctcccag gctcctcatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagccta gagcctgaag attttgcagt ttattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:23)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H10L4 (TSC323):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGQAPRLLI YDSSKLASGI PARFSGSGSG TDFTLTISSL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:24)

Secuencia de ADN de Fc H10L5 (TSC324):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga

ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcgtgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg

ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:25)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H10L5 (TSC324):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

180

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKLLI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:26)

Secuencia de ADN de Fc H7L6 (TSC334):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct

gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:27)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H7L6 (TSC334):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS* 504

(SEQ ID NO:28)

Secuencia de ADN de Fc H7L7 (TSC335):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga

ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg

ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:29)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H7L7 (TSC335):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGLAPRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFTLTISRL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 504

(SEQ ID NO:30)

Secuencia de ADN de Fc H7L8 (TSC336):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct

gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagggtc 1020

accatgacca gggacacgtc catcagcaca gcctacatgg agctgagcag gctgagatct 1080

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:31)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H7L8 (TSC336):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSIST AYMELSRLRS DDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS* 504

(SEQ ID NO:32)

Secuencia de ADN de Fc H8L6 (TSC337):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga

ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg

ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:33)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H8L6 (TSC337):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

190

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS* 504

(SEQ ID NO:34)

Secuencia de ADN de Fc H8L7 (TSC338):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct

gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:35)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H8L7 (TSC338):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGLAPRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFTLTISRL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:36)

Secuencia de ADN de Fc H8L8 (TSC339):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga

ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tgcagctggt gcagtctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtttcct gcaaggcatc tggatacacc 900

ttcaccagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

accatgacca gggacacgtc cacgagcaca gtctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgctaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg

ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:37)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H8L8 (TSC339):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGASV KVSCKASGYT FTRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TMTRDTSTST VYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 504

(SEQ ID NO:38)

Secuencia de ADN de Fc H10L6 (TSC340):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct

gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccatcctccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg 1440

acagatttca ctctcaccat cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:39)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H10L6 (TSC340):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSSLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TDFTLTISSL QPEDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:40)

Secuencia de ADN de Fc H10L7 (TSC341):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga

ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg

ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg aaattgtgtt gacgcagtct 1260

ccagccaccc tgtctttgtc tccaggggaa agagccaccc tctcctgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtaccagcag aaacctggcc tggcgcccag gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggcatc ccagacaggt tcagtggcag tgggtctggg 1440

acagacttca ctctcaccat cagcagactg gagcctgaag attttgcagt gtattactgt 1500

cagcagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:41)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H10L7 (TSC341):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

200

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGLAPRRWI YDSSKLASGI PDRFSGSGSG TDFTLTISRL EPEDFAVYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:42)

Secuencia de ADN de Fc H10L8 (TSC342):

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct

gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:43)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Fc H10L8 (TSC342):

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:44)

Secuencia de ADN de TSC370:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga

ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg

ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:45)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC370:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

205

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:46)

Secuencia de ADN de TSC371:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct

gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:47)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC371:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:48)

Secuencia de ADN de TSC372:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga

ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggaggcacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg

ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagaattca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:49)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC372:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGGT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR

210

PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:50)

Secuencia de ADN de TSC390:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:51)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC390:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:52)

Secuencia de ADN de TSC391:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:53)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC391:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR

PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTITCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:54)

Secuencia de ADN de TSC392:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggatg 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:55)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC392:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240
TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWM 300
GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360
PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420
SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480
QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:56)

Secuencia de ADN de TSC393:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60
gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120
ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat

gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

gctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta

caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa 1572

(SEQ ID NO:57)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC393:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG AEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300

220

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:58)

Secuencia de ADN de TSC394:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaagccgcg 120

ggtgcaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 180

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 240

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 300

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 360

ggcaaggcat acgcatgcgc ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 420

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 480

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccaagc 540

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 600

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt

ggacaagagc 660

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 720

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtcagaggc acaacaattc ttccctgaat 780

acaggaactc agatggcagg tcattctccg aattctcagg tccagctggt gcaatctggg 840

cctgaggtga agaagcctgg gtcctcggtg aaggtctcct gcaaggcttc tggatatacc 900

ttcagcagat ctacgatgca ctgggtgcga caggcccctg gacaagggct tgagtggata 960

ggatacatta atcctagcag tgcttatact aattacaatc agaaattcaa ggacagagtc 1020

acgattaccg cggacaaatc cacgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct 1080

gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga ccccaagtcc actatgatta caacgggttt 1140

ccttactggg gccaaggaac cctggtcacc gtctcctcag gtggaggcgg ttcaggcgga 1200

ggtggatccg gcggtggcgg atcgggtggc ggcggatctg acatccagat gacccagtct 1260

ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tgacttgcag tgccagctca 1320

agtgtaagtt acatgaactg gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa gagatggatt 1380

tatgactcat ccaaactggc ttctggggtc ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg 1440

acagagttca ctctcaccat cagcagcctg cagcctgatg attttgcaac ttattactgc 1500

caacagtgga gtcgtaaccc acccactttc ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacgg 1560

tcctccagct aa

1572

(SEQ ID NO:59)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC394:

EPKSSDKTHT CPPCPAPEAA GAPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF 60

NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKAYACAVSN KALPAPIEKT 120

ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 180

PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GQRHNNSSLN 240

TGTQMAGHSP NSQVQLVQSG PEVKKPGSSV KVSCKASGYT FSRSTMHWVR QAPGQGLEWI 300

GYINPSSAYT NYNQKFKDRV TITADKSTST AYMELSSLRS EDTAVYYCAR PQVHYDYNGF 360

PYWGQGTLVT VSSGGGGSGG GGSGGGGSGG GGSDIQMTQS PSTLSASVGD RVTMTCSASS 420

SVSYMNWYQQ KPGKAPKRWI YDSSKLASGV PSRFSGSGSG TEFTLTISSL QPDDFATYYC 480

QQWSRNPPTF GGGTKVEIKR SSS 503

(SEQ ID NO:60)

Secuencia de ADN de TSC408:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca

gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc

agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cacctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat cacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa

agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a 2301

(SEQ ID NO:61)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC408:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120

GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW MGYFNPYNDY 180

TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240

SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300

VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360

EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420

TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480

SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGPEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540

EWIGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600

NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGDRVTITCS 660

ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720

YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746

(SEQ ID NO:62)

Secuencia de ADN de TSC409:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac

gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg

caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatgg gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a 2301

(SEQ ID NO:63)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC409:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120

GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW MGYFNPYNDY 180

TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240

SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300

VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360

EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420

TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480

SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGPEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540

EWMGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600

NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGDRVTMTCS 660

ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720

YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746

(SEQ ID NO:64)

Secuencia de ADN de TSC410:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca

gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc

agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta cacctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa

agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a 2301

(SEQ ID NO:65)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC410:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120

GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW MGYFNPYNDY 180

TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240

SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300

VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360

EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420

TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480

SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGAEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540

EWIGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600

NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGDRVTMTCS 660

ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720

YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746

(SEQ ID NO:66)

Secuencia de ADN de TSC411:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gatatccaga tgacccagtc tccatccgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120

atcacttgcc gggcgagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtttca gcagaaacca 180

gggaaagttc ctaagctccg catccattct ggatctactt tgcaatcagg ggtcccatct 240

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa tttactctca ccatcagcag cctgcagcct 300

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag catattgaat acccgtggac gttcggccaa 360

gggaccaagg tggaaatcaa acgaggtggc ggagggtctg ggggtggcgg atccggaggt 420

ggtggctctc aggtccagct ggtacagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcttca 480

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatac acattcactg actactacat gcactgggtg 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatatt ttaatcctta taatgattat 600

actagatacg cacagaagtt ccagggcaga gtcaccatga ccagggacac

gtctatcagc 660

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgacgaca cggccgtgta ttactgtgca 720

agatcggatg gttactacga tgctatggac tactggggtc aaggaaccac agtcaccgtc 780

tcctcgagtg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 840

gaagccgcgg gtgcaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 900

atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 960

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1020

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1080

tggctgaatg gcaaggcgta cgcgtgcgcg gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1140

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1200

ccatcccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1260

tatccaagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1320

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1380

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1440

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtcagaggca caacaattct 1500

tccctgaata caggaactca gatggcaggt cattctccga attctcaggt ccagctggtg 1560

caatctgggc ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg

caaggcttct 1620

ggatatacct tcagcagatc tacgatgcac tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 1680

gagtggatag gatacattaa tcctagcagt gcttatacta attacaatca gaaattcaag 1740

gacagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 1800

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgagac cccaagtcca ctatgattac 1860

aacgggtttc cttactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt 1920

tcaggcggag gtggatccgg cggtggcgga tcgggtggcg gcggatctga catccagatg 1980

acccagtctc cttccaccct gtctgcatct gtaggagaca gagtcaccat gacttgcagt 2040

gccagctcaa gtgtaagtta catgaactgg tatcagcaga aaccagggaa agcccctaag 2100

agatggattt atgactcatc caaactggct tctggggtcc catcaaggtt cagcggcagt 2160

ggatctggga cagagttcac tctcaccatc agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact 2220

tattactgcc aacagtggag tcgtaaccca cccactttcg gcggagggac caaggtggag 2280

atcaaacggt cctccagcta a 2301

(SEQ ID NO:67)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de TSC411:

DIQMTQSPSA MSASVGDRVT ITCRASKSIS KYLAWFQQKP GKVPKLRIHS GSTLQSGVPS 60

236

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ HIEYPWTFGQ GTKVEIKRGG GGSGGGGSGG 120

GGSQVQLVQS GAEVKKPGAS VKVSCKASGY TFTDYYMHWV RQAPGQGLEW MGYFNPYNDY 180

TRYAQKFQGR VTMTRDTSIS TAYMELSSLR SDDTAVYYCA RSDGYYDAMD YWGQGTTVTV 240

SSSEPKSSDK THTCPPCPAP EAAGAPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE 300

VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKAYACA VSNKALPAPI 360

EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK 420

TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGQRHNNS 480

SLNTGTQMAG HSPNSQVQLV QSGPEVKKPG SSVKVSCKAS GYTFSRSTMH WVRQAPGQGL 540

EWIGYINPSS AYTNYNQKFK DRVTITADKS TSTAYMELSS LRSEDTAVYY CARPQVHYDY 600

NGFPYWGQGT LVTVSSGGGG SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSTLSAS VGDRVTMTCS 660

ASSSVSYMNW YQQKPGKAPK RWIYDSSKLA SGVPSRFSGS GSGTEFTLTI SSLQPDDFAT 720

YYCQQWSRNP PTFGGGTKVE IKRSSS 746

(SEQ ID NO:68)

Secuencia de ADN de CAS105:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt

gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg

cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtgcagcc tgggcggtca 1620

ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680

aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800

acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860

cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc 1920

actgtctcta gcggtggcgg agggtctggg ggtggcggat ccggaggtgg tggctctgca 1980

caagacatcc agatgaccca gtctccaagc agcctgtctg caagcgtggg ggacagggtc 2040

accatgacct gcagtgccag ctcaagtgta agttacatga actggtacca

gcagaagccg 2100

ggcaaggccc ccaaaagatg gatttatgac tcatccaaac tggcttctgg agtccctgct 2160

cgcttcagtg gcagtgggtc tgggaccgac tataccctca caatcagcag cctgcagccc 2220

gaagatttcg ccacttatta ctgccagcag tggagtcgta acccacccac gttcggaggg 2280

gggaccaagc tacaaattac atcctccagc taa 2313

(SEQ ID NO:69)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de CAS105:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVES GGGVVQPGRS LRLSCKASGY TFTRSTMHWV 540

240

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR FTISADKSKS TAFLQMDSLR PEDTGVYFCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTPV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSA QDIQMTQSPS SLSASVGDRV 660

TMTCSASSSV SYMNWYQQKP GKAPKRWIYD SSKLASGVPA RFSGSGSGTD YTLTISSLQP 720

EDFATYYCQQ WSRNPPTFGG GTKLQITSSS 750

(SEQ ID NO:70)

Secuencia de ADN de Anti-CD37 X TSC445:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga

aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc

tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:71)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Anti-CD37 X TSC445:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS 720

LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754

(SEQ ID NO:72)

Secuencia de ADN de Anti-CD37 X TSC452:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt

gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg

cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtggagtct gggggcggag tggtgcagcc tgggcggtca 1620

ctgaggctgt cctgcaaggc ttctggctac acctttacta gatctacgat gcactgggta 1680

aggcaggccc ctggacaagg tctggaatgg attggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacagg ttcacaatca gcgcagacaa atccaagagc 1800

acagccttcc tgcagatgga cagcctgagg cccgaggaca ccggcgtcta tttctgtgca 1860

cggccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg gactcccgtc 1920

actgtctcta gcggtggcgg agggtctggg ggtggcggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa

ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:73)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Anti-CD37 X TSC452:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVES GGGVVQPGRS LRLSCKASGY TFTRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR FTISADKSKS TAFLQMDSLR PEDTGVYFCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTPV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTEFTLTISS 720

LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754

(SEQ ID NO:74)

Secuencia de ADN de Anti-CD37 X TSC453:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga

aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc

tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggaggtgg tggctctggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccaagca gcctgtctgc aagcgtgggg 2040

gacagggtca ccatgacctg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtaccag 2100

cagaagccgg gcaaggcccc caaaagatgg atttatgact catccaaact ggcttctgga 2160

gtccctgctc gcttcagtgg cagtgggtct gggaccgact ataccctcac aatcagcagc 2220

ctgcagcccg aagatttcgc cacttattac tgccagcagt ggagtcgtaa cccacccacg 2280

ttcggagggg ggaccaagct acaaattaca tcctccagct aa 2322

(SEQ ID NO:75)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Anti-CD37 X TSC453:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

250

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSSLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPARFSGSGS GTDYTLTISS 720

LQPEDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKLQIT SSS 753

(SEQ ID NO:76)

Secuencia de ADN de Anti-CD37 X TSC454:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt

gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg

cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa

ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt tcactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:77)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Anti-CD37 X TSC454:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTDFTLTISS 720

LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754

(SEQ ID NO:78)

Secuencia de ADN de Anti-CD37 X TSC455:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga

aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc

tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagagt atactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:79)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Anti-CD37 X TSC455:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTEYTLTISS 720

LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754

(SEQ ID NO:80)

Secuencia de ADN de Anti-CD37 X TSC456:

atggaagcac cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccggt 60

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggagagtc tctgaagatt 120

tcctgtaagg gctccggtta ctcattcact ggctacaata tgaactgggt

gcgccagatg 180

cccgggaaag gcctggagtg gatgggcaat attgatcctt attatggtgg tactacctac 240

aaccggaagt tcaagggcca ggtcactatc tccgccgaca agtccatcag caccgcctac 300

ctgcaatgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc acgctcagtc 360

ggccctttcg actcctgggg ccagggcacc ctggtcactg tctcctctgg gggtggaggc 420

tctggtggcg gtggctctgg cggaggtgga tccggtggcg gcggatctgg cgggggtggc 480

tctgaaattg tgttgacaca gtctccagcc accctgtctt tgtctccagg cgaaagagcc 540

accctctcct gccgagcaag tgaaaatgtt tacagctact tagcctggta ccaacagaaa 600

cctggccagg ctcctaggct cctcatctat tttgcaaaaa ccttagcaga aggtattcca 660

gccaggttca gtggcagtgg ctccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctagag 720

cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcaa catcattccg ataatccgtg gacattcggc 780

caagggacca aggtggaaat caaatcctcg agtgagccca aatcttctga caaaactcac 840

acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc gcgggtgcac cgtcagtctt cctcttcccc 900

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 960

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1020

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1080

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg catacgcgtg

cgcggtctcc 1140

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1200

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1260

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatcca agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1320

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1380

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1440

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1500

ccgggtcaga ggcacaacaa ttcttccctg aatacaggaa ctcagatggc aggtcattct 1560

ccgaattctc aggtccagct ggtgcaatct gggcctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg 1620

gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggatat accttcagca gatctacgat gcactgggtg 1680

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg ataggataca ttaatcctag cagtgcttat 1740

actaattaca atcagaaatt caaggacaga gtcacgatta ccgcggacaa atccacgagc 1800

acagcctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 1860

agaccccaag tccactatga ttacaacggg tttccttact ggggccaagg aaccctggtc 1920

accgtctcct caggtggagg cggttcaggc ggaggtggat ccggcggtgg cggatcgggt 1980

ggcggcggat ctgacatcca gatgacccag tctccttcca ccctgtctgc atctgtagga 2040

gacagagtca ccatgacttg cagtgccagc tcaagtgtaa gttacatgaa

ctggtatcag 2100

cagaaaccag ggaaagcccc taagagatgg atttatgact catccaaact ggcttctggg 2160

gtcccatcaa ggttcagcgg cagtggatct gggacagatt atactctcac catcagcagc 2220

ctgcagcctg atgattttgc aacttattac tgccaacagt ggagtcgtaa cccacccact 2280

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cggtcctcca gctaa 2325

(SEQ ID NO:81)

La secuencia señal es el residuo 1 a 60.

Secuencia de proteína madura de Anti-CD37 X TSC456:

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYSFT GYNMNWVRQM PGKGLEWMGN IDPYYGGTTY 60

NRKFKGQVTI SADKSISTAY LQWSSLKASD TAMYYCARSV GPFDSWGQGT LVTVSSGGGG 120

SGGGGSGGGG SGGGGSGGGG SEIVLTQSPA TLSLSPGERA TLSCRASENV YSYLAWYQQK 180

PGQAPRLLIY FAKTLAEGIP ARFSGSGSGT DFTLTISSLE PEDFAVYYCQ HHSDNPWTFG 240

QGTKVEIKSS SEPKSSDKTH TCPPCPAPEA AGAPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV 300

DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKAYACAVS 360

NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN 420

GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS 480

PGQRHNNSSL NTGTQMAGHS PNSQVQLVQS GPEVKKPGSS VKVSCKASGY TFSRSTMHWV 540

261

RQAPGQGLEW IGYINPSSAY TNYNQKFKDR VTITADKSTS TAYMELSSLR SEDTAVYYCA 600

RPQVHYDYNG FPYWGQGTLV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSG GGGSDIQMTQ SPSTLSASVG 660

DRVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKPGKAPKRW IYDSSKLASG VPSRFSGSGS GTDYTLTISS 720

LQPDDFATYY CQQWSRNPPT FGGGTKVEIK RSSS 754

(SEQ ID NO:82)

Secuencia de proteínas de TSC455 anti-CD3 scFv

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVT
ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGG
GGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGS
GTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS

(SEQ ID NO:83)

Secuencia de proteínas de TSC456 anti-CD3 scFv

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVT
ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGG
GGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGS
GTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRSSS

(SEQ ID NO:84)

Secuencia de proteínas de DRA222 anti-CD3 scFv

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFT
ISADKSKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAQ
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTD
YTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITSSS

(SEQ ID NO:85)

Secuencia de proteínas del dominio pesado variable de TSC455 y TSC456

QVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVT
ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQVHYDYNGFPYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:86)

Secuencia de proteínas del dominio pesado variable de DRA222

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRSTMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFT
ISADKSKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQVHYDYNGFPYWGQGTPVTVSS
(SEQ ID NO:87)

Secuencia de proteínas del dominio ligero variable de TSC455

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTE
YTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRS
(SEQ ID NO:88)

Secuencia de proteínas del dominio ligero variable de TSC456

DIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTD
YTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKVEIKRS
(SEQ ID NO:89)

Secuencia de proteínas del dominio ligero variable de DRA222

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTD
YTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGTKLQITS
(SEQ ID NO:90)

Cris7 y DRA222 VH CDR1 (Kabat) RSTMH **(SEQ ID NO:91)**
Cris7 y DRA222 VH CDR2 (Kabat) YINPSSAYTNYNQKFK **(SEQ ID NO:92)**
Cris7 y DRA222 VH CDR3 (Kabat) QVHYDYNGFPY **(SEQ ID NO:93)**
Cris7 y DRA222 VL CDR1 (Kabat) SASSSVSYMN **(SEQ ID NO:94)**
Cris7 y DRA222 VL CDR2 (Kabat) DSSKLAS **(SEQ ID NO:95)**
Cris7 y DRA222 VL CDR3 (Kabat) QQWSRNPPT **(SEQ ID NO:96)**
Cris7 y DRA222 VH CDR1 (IMGT) GYTFTRST **(SEQ ID NO:199)**
Cris7 y DRA222 VH CDR2 (IMGT) INPSSAYT **(SEQ ID NO:200)**

Cris7 y DRA222 VH CDR3 (IMGT) ARPQVHYDYNGFPY**(SEQ ID NO:201)**

Cris7 y DRA222 VL CDR1 (IMGT) ASSSVSY **(SEQ ID NO:202)**

Cris7 y DRA222 VL CDR2 (IMGT) DSS **(SEQ ID NO:203)**

Cris7 y DRA222 VL CDR3 (IMGT) QQWSRNPPT **(SEQ ID NO:204)**

Secuencia de ADN de ROR133:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
tcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
ggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtggagtctgggggc
ggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcaca

gccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcgga
gggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagc
agcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatg
aactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttct
ggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcag
cccgaagatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggagggggggacc
aagctacaaattacatcctccagctaa

(SEQ ID NO:97)

Secuencia de proteína madura de ROR133:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgt
dftltisslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpgrslrlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksi
aylqmnslktedtavyycargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvss
ggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssk
lasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss

(SEQ ID NO:98)

Secuencia de ADN de ROR193:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg

gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
tcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
ggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcct
gaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggc
ggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccag
tctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgta
agttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaa
ctggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagagtatactctcaccatcagc
agcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggc
ggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:99)

Secuencia de proteína madura de ROR193:

Diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgt
dftltisslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg

gglvqpgrslrlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksi
aylqmnslktedtavyycargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvss
ggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiyd
ssklasgvpsrfsgsgsgteytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikrsss

(SEQ ID NO:100)

Secuencia de ADN de ROR134:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
tcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgccgactcggtgaagggccggttcaccatctcccggcactcctccaagaacaccctgtacctg
cagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgcccggggctactccacctactac
ggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc

ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtggagtctgggggc
ggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcaca
gccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcgga
gggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagc
agcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatg
aactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttct
ggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcag
cccgaagatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggagggggggacc
aagctacaaattacatcctccagctaa

(SEQ ID NO:101)

Secuencia de proteína madura de ROR134:

Diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgt
dftltisslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpggslrlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyadsvkgrftisrhssknt
lylqmnslraedtavyfcargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvss
ggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssk
lasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss

(SEQ ID NO:102)

Secuencia de ADN de ROR189:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag

atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagcccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
tcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgccgactcggtgaagggccggttcaccatctcccggcactcctccaagaacaccctgtacctg
cagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgcccggggctactccacctactac
ggcgacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcct
gaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggc
ggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccag
tctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgta
agttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaa
ctggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagc
agcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggc

ggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:103)

Secuencia de proteína madura de ROR189:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgt
dftltisslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpggslrlsctasgsdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyadsvkgrftisrhssknt
lylqmnslraedtavyfcargystyygdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvss
ggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiyd
ssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikrsss

(SEQ ID NO:104)

Secuencia de ADN de ROR154:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc

cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtggagtctgggggc
ggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcaca
gccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcgga
gggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagc
agcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatg
aactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttct
ggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcag
cccgaagatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggagggggggacc
aagctacaaattacatcctccagctaa

(SEQ ID NO:105)

Secuencia de proteína madura de ROR154:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgt
dftltisslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksi
aylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvss

ggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssk
lasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss

(SEQ ID NO:106)

Secuencia de ADN de ROR185:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcct
gaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagtc

cactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggc
ggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccag
tctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgta
agttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaa
ctggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagc
agcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggc
ggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:107)

Secuencia de proteína madura de ROR185:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgt
dftltisslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksi
aylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvss
ggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiyd
ssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikrsss

(SEQ ID NO:108)

Secuencia de ADN de ROR179:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctactggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc

acctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtggagtctgggggc
ggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcaca
gccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcgga
gggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagc
agcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatg
aactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttct
ggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcag
cccgaagatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggagggggggacc
aagctacaaattacatcctccagctaa

(SEQ ID NO:109)

Secuencia de proteína madura de ROR179:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgt
dftltisslqpedvatyyclggvgavsywtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksi

aylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvss
ggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssk
lasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss

(SEQ ID NO:110)

Secuencia de ADN de ROR186:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctactggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg

catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcct
gaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggc
ggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccag
tctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgta
agttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaa
ctggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagc
agcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggc
ggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:111)

Secuencia de proteína madura de ROR186:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgt
dftltisslqpedvatyyclggvgavsywtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgkglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksi
aylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvss
ggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiyd
ssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikrsss

(SEQ ID NO:112)

Secuencia de ADN de ROR181:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc

cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagcccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcaccgtgtccggcaccgacatcaacgactaccccatc
tcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgccgactcggtgaagggccggttcaccatctcccggcactcctccaagaacaccctgtacctg
cagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtggagtctgggggc
ggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcaca
gccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcgga
gggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagc
agcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatg
aactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttct
ggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcag
cccgaagatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggagggggggacc
aagctacaaattacatcctccagctaa

(SEQ ID NO:113)

Secuencia de proteína madura de ROR181:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgt
dftltisslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpggslrlsctvsgtdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyadsvkgrftisrhssknt
lylqmnslraedtavyfcargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvss
ggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssk
lasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss

(SEQ ID NO:114)

Secuencia de ADN de ROR191:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggcggctccctgcggctgtcctgcaccgtgtccggcaccgacatcaacgactaccccatc
tcctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgccgactcggtgaagggccggttcaccatctcccggcactcctccaagaacaccctgtacctg
cagatgaactccctgcgggccgaggacaccgccgtgtacttctgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag

ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcct
gaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggc
ggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccag
tctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgta
agttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaa
ctggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagc
agcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggc
ggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:115)

Secuencia de proteína madura de ROR191:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgkppklliyrasnlasgvpsrfsgsgsgt
dftltisslqpedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpggslrlsctvsgtdindypiswvrqapgkglewigfinsggstwyadsvkgrftisrhssknt
lylqmnslraedtavyfcargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvss
ggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiyd

ssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikrsss

(SEQ ID NO:116)

Secuencia de ADN de ROR182:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggccagcccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctggaggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtggagtctgggggc
ggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcaca
gccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcgga

gggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagc
agcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatg
aactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttct
ggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcag
cccgaagatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggagggggggacc
aagctacaaattacatcctccagctaa

(SEQ ID NO:117)

Secuencia de proteína madura de ROR182:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgqppklliyrasnlasgvpdrfsgsgsgt
dftltissleaedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgqglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksi
aylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvss
ggggsggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssk
lasgvparfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss

(SEQ ID NO:118)

Secuencia de ADN de ROR192:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggccagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctggaggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc

tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcct
gaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggc
ggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccag
tctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgta
agttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaa
ctggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagc
agcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggc
ggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctccagctaa

(SEQ ID NO:119)

Secuencia de proteína madura de ROR192:

diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgqppklliyrasnlasgvpdrfsgsgsgt
dftltissleaedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgqglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksi
aylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf

lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvss
ggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiyd
ssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikrsss
(SEQ ID NO:120)

Anti-CD123 (VLVH) x anti-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv biespecífico quimérico

Dimmsqspsslavsvgekftmtckssqslffgstqknylawyqqkpgqspkllliywastresgvpdrft
gsgsgtdftlaissvmpedlavyycqqyynypwtfgggtkleikggggsggggsggggsggggsvqlqe
sgpglvkpsqslsltcsvtdysitsgyywnwirqfpgnklewmgyisydgsnnynpslknrisitrdts
knqfflklssvttedtatyycsrgegfyfdswgqgttltvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyin
pssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvss
ggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiyd
ssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikrsss **(SEQ ID NO:197)**

Anti-CD123 (VHVL) x anti-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv biespecífico quimérico

Vqlqesgpglvkpsqslsltcsvtdysitsgyywnwirqfpgnklewmgyisydgsnnynpslknrisi
trdtsknqfflklssvttedtatyycsrgegfyfdswgqgttltvssggggsggggsggggsggggsdi
mmsqspsslavsvgekftmtckssqslffgstqknylawyqqkpgqspkllliywastresgvpdrftgs
gsgtdftlaissvmpedlavyycqqyynypwtfgggtkleiksssepkssdkthtcppcpapeaagaps
vflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltv
lhqdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdi

avewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg
sggggsggggsggggspgsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigy
inpssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtv
ssggggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwi
ydssklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikrsss **(SEQ ID NO:198)**

Secuencia de ADN de TSC471:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgatatccag
atgacccagtctccatccgccatgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcgagt
aagagcattagcaaatatttagcctggtttcagcagaaaccagggaaagttcctaagctccgcatccat
tctggatctactttgcaatcaggggtcccatctcggttcagtggcagtggatctgggacagaatttact
ctcaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtcaacagcatattgaatacccg
tggacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatcc
ggaggtggtggctctcaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcttcagtg
aaggtctcctgcaaggcttctggatacacattcactgactactacatgcactgggtgcgacaggcccct
ggacaagggcttgagtggatgggatattttaatccttataatgattatactagatacgcacagaagttc
cagggcagagtcaccatgaccagggacacgtctatcagcacagcctacatggagctgagcagcctgaga
tctgacgacacggccgtgtattactgtgcaagatcggatggttactacgatgctatggactactggggt
caaggaaccacagtcaccgtctcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccg
tgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctc
atgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaag
ttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaac
agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggaatacaag
tgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc
cgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtg
gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccac
tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttccggaggtggcggttcgggaggtggcgggtcagga
ggtgggggctctccttcacaggtgcagctggtgcagtctggtcctgaggtgaaaaagcctggctccagc
gtgaaggtgtcctgcaaggccagcggatacacctttagccggtccaccatgcattgggtgaggcaggct

cctggacagggcctggagtggatcggctacatcaaccccagcagcgcttataccaactacaatcagaag
tttaaggaccgggtgaccatcaccgccgataagtccaccagcaccgcctacatggagctgtccagcctg
aggagcgaggataccgccgtgtactattgcgcccggccccaggtccattacgactacaacggcttcccc
tattggggccagggaaccctggtgaccgtgtccagcggtggcggtggcagcggcggcggcggctctggc
ggaggtggcagcggcggagggggctccgacattcagatgacccagtccccctccaccctgtccgctagc
gtgggcgatcgggtgaccatgacctgcagcgccagcagctccgtgtcctacatgaactggtaccagcag
aagcccggcaaggctcccaagaggtggatttacgactccagcaagctggcctctggtgtccccagcagg
ttctctggtagcggcagcggcacagactacaccctgaccatctcctccctgcagcccgacgatttcgcc
acctactattgccagcagtggtcccggaatccccctacctttggcggcggcaccaaggtggagatcaag
aggagctaa **(SEQ ID NO:205)**

Secuencia de proteína madura de TSC471:

Diqmtqspsamsasvgdrvtitcrasksiskylawfqqkpgkvpklrihsgstlqsgvpsrfsgsgsgt
eftltisslqpedfatyycqqhieypwtfgqgtkveikrggggsggggsggggsqvqlvqsgaevkkpg
asvkvsckasgytftdyymhwvrqapgqglewmgyfnpyndytryaqkfqgrvtmtrdtsistaymels
slrsddtavyycarsdgyydamdywgqgttvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpk
dtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngk
eykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngq
pennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsggggsggg
gsggggspsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinpssaytny
nqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssggggsggg
gsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgv
psrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikrs **(SEQ ID NO:206)**

Secuencia de ADN de ROR243:

atggaggctcccgctcagctgctgttcctcctgctgctctggctgcccgacaccacaggcgacatccag
atgacccagtccccttcctccctgtccgctagcgtgggcgatagggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccattgactccaatctggcctggttccagcagaagcccggacagccccccaagctgctgatttac
agggcctccaacctggcttccggcgtgcctgacaggttctccggatccggcagcggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctggaggccgaggatgtcgccacctactactgtctgggcggcgtgggcgctgtg
agctatcggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggcggcggcggcagcggcggcggc
ggcagcggcggcggaggctccggcggcggcggcagcgaggtgcagctggtggaaagcggaggaggcctg

gtgcagcctggaaggtccctgaggctgtcctgcacagccagcggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgaggcaggctcctggccagggcctggaatggatcggctttatcaacagcggcggcagcacc
tggtatgcttcctgggtgaagggccggttcaccattagcagggacgactccaagtccattgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaggggctacagcacctattac
cgggactttaacatctggggccagggcacactggtcaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttccggaggaggggt
tcaggtgggggaggttctggcggcgggggaagcccttcacaggtgcaactggtgcagagtggacccgag
gttaaaaaaccagggtcctccgttaaggttagctgcaaagcctctggctacacattttccaggagtaca
atgcactgggtgaggcaggctcctggacagggactcgagtggatcgggtatatcaacccatctagcgcc
tataccaattacaaccaaaagtttaaggaccgagttaccattaccgctgacaaatccaccagtacagct
tatatggagctgtcatctcttaggtccgaggacactgctgtttattactgcgctcgtcctcaggttcac
tatgactataatggttttccctactggggtcagggaaccctggtgactgtctcttctggcggtggaggc
agcggtgggggtgggtctggaggcggtggcagtggcggcggaggctctgatattcagatgactcagtct
cctagcactctcagcgccagcgtgggggatcgtgtgacaatgacttgctccgctagcagtagtgtgtct
tacatgaattggtatcagcagaagcccgggaaagcacctaagcgctggatctatgactcttccaagctg
gcaagtggtgtcccctcacggttctctggctcaggttctggtactgactatactttgactatctcctcc
ctccagcccgatgatttcgctacctattattgtcagcagtggagccgtaacccacccactttcggaggc
ggtaccaaagtggagatcaagaggtcatga **(SEQ ID NO:207)**

Secuencia de proteína madura de ROR243:

Diqmtqspsslsasvgdrvtincqasqsidsnlawfqqkpgqppklliyrasnlasgvpdrfsgsgsgt
dftltissleaedvatyyclggvgavsyrtsfgggtkveikggggsggggsggggsggggsevqlvesg
gglvqpgrslrlsctasgsdindypitwvrqapgqglewigfinsggstwyaswvkgrftisrddsksi

aylqmnslktedtavyycargystyyrdfniwgqgtlvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvf
lfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlh
qdwlngkeykcavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiav
ewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgsg
gggsggggsggggspsqvqlvqsgpevkkpgssvkvsckasgytfsrstmhwvrqapgqglewigyinp
ssaytnynqkfkdrvtitadkststaymelsslrsedtavyycarpqvhydyngfpywgqgtlvtvssg
gggsggggsggggsggggsdiqmtqspstlsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiyds
sklasgvpsrfsgsgsgtdytltisslqpddfatyycqqwsrnpptfgggtkveikrs **(SEQ ID NO:208)**

Secuencia de ADN de TSC266:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgatatccag
atgacccagtctccatccgccatgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccgggcgagt
aagagcattagcaaatatttagcctggtttcagcagaaaccagggaaagttcctaagctccgcatccat
tctggatctactttgcaatcaggggtcccatctcggttcagtggcagtggatctgggacagaatttact
ctcaccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtcaacagcatattgaatacccg
tggacgttcggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgaggtggcggagggtctgggggtggcggatcc
ggaggtggtggctctcaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcttcagtg
aaggtctcctgcaaggcttctggatacacattcactgactactacatgcactgggtgcgacaggcccct
ggacaagggcttgagtggatgggatattttaatccttataatgattatactagatacgcacagaagttc
cagggcagagtcaccatgaccagggacacgtctatcagcacagcctacatggagctgagcagcctgaga
tctgacgacacggccgtgtattactgtgcaagatcggatggttactacgatgctatggactactggggt
caaggaaccacagtcaccgtctcctcgagtgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgcccaccg
tgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctc
atgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaag
ttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaac
agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggcgtacgcg
tgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc
cgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtg
gacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccac

tacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtcagaggcacaacaattcttccctgaatacaggaact
cagatggcaggtcattctccgaattctcaggtccagctggtggagtctgggggcggagtggtgcagcct
gggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatctacgatgcactgggta
aggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagtgcttatactaattac
aatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcacagccttcctgcagatg
gacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtccactatgattacaac
gggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcggagggtctgggggtggc
ggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagcagcctgtctgcaagc
gtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatgaactggtaccagcag
aagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttctggagtccctgctcgc
ttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcagcccgaagatttcgcc
acttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggagggggggaccaagctacaaattaca
tcctccagctaa **(SEQ ID NO:209)**

Secuencia de proteína de TSC266:

Diqmtqspsamsasvgdrvtitcrasksiskylawfqqkpgkvpklrihsgstlqsgvpsrfsgsgsgt
eftltisslqpedfatyycqqhieypwtfgqgtkveikrggggsggggsggggsqvqlvqsgaevkkpg
asvkvsckasgytftdyymhwvrqapgqglewmgyfnpyndytryaqkfqgrvtmtrdtsistaymels
slrsddtavyycarsdgyydamdywgqgttvtvsssepkssdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpk
dtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngk
ayacavsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngq
pennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgqrhnnssln
tgtqmaghspnsqvqlvesgggvvqpgrslrlsckasgytftrstmhwvrqapgqglewigyinpssay
tnynqkfkdrftisadkskstaflqmdslrpedtgvyfcarpqvhydyngfpywgqgtpvtvssggggs
ggggsggggsaqdiqmtqspsslsasvgdrvtmtcsasssvsymnwyqqkpgkapkrwiydssklasgv
parfsgsgsgtdytltisslqpedfatyycqqwsrnpptfgggtklqitsss **(SEQ ID NO:210)**

Secuencia de ADN de ROR206:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc

ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtggagtctgggggc
ggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcaca
gccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcgga
gggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagc
agcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatg
aactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttct
ggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcag
cccgaagatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggagggggggacc
aagctacaaattacatcctccagc **(SEQ ID NO:211)**

Secuencia de proteína de ROR206:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGKPPKLLIY
RASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGKGLEWIGFINSGGST
WYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSD
KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRS
TMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQV
HYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYM
NWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGT
KLQITSSS **(SEQ ID NO:212)**

Secuencia de ADN de ROR207:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggcaagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgccctcccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctgcagcccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgcggcaggcccccggcaagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc

aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcct
gaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggc
ggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccag
tctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgta
agttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaa
ctggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagc
agcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggc
ggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctccagc **(SEQ ID NO:213)**

Secuencia de proteína de ROR207:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGKPPKLLIY
RASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGKGLEWIGFINSGGST
WYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSD
KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRS
TMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQV
HYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSV
SYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFG
GGTKVEIKRSSS **(SEQ ID NO:214)**

Secuencia de ADN de ROR208:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggccagcccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctggaggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtggagtctgggggc
ggagtggtgcagcctgggcggtcactgaggctgtcctgcaaggcttctggctacacctttactagatct
acgatgcactgggtaaggcaggcccctggacaaggtctggaatggattggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacaggttcacaatcagcgcagacaaatccaagagcaca
gccttcctgcagatggacagcctgaggcccgaggacaccggcgtctatttctgtgcacggccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaagggactcccgtcactgtctctagcggtggcgga
gggtctgggggtggcggatccggaggtggtggctctgcacaagacatccagatgacccagtctccaagc
agcctgtctgcaagcgtgggggacagggtcaccatgacctgcagtgccagctcaagtgtaagttacatg
aactggtaccagcagaagccgggcaaggcccccaaaagatggatttatgactcatccaaactggcttct
ggagtccctgctcgcttcagtggcagtgggtctgggaccgactataccctcacaatcagcagcctgcag

cccgaagatttcgccacttattactgccagcagtggagtcgtaacccacccacgttcggagggggacc
aagctacaaattacatcctccagc **(SEQ ID NO:215)**

Secuencia de proteína de ROR208:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIY
RASNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGST
WYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSD
KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCKASGYTFTRS
TMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRFTISADKSKSTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARPQV
HYDYNGFPYWGQGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAQDIQMTQSPSSLSASVGDRVTMTCSASSSVSYM
NWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSRNPPTFGGGT
KLQITSSS **(SEQ ID NO:216)**

Secuencia de ADN de ROR209:

atggaagcaccagcgcagcttctcttcctcctgctactctggctcccagataccaccggtgacatccag
atgacccagtccccctcctccctgtccgcctccgtgggcgaccgggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccatcgactccaacctggcctggttccagcagaagcccggccagccccccaagctgctgatctac
cgggcctccaacctggcctccggcgtgcccgaccggttctccggctccggctccggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctggaggccgaggacgtggccacctactactgcctgggcggcgtgggcgccgtg
tcctaccggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggtggaggcggttcaggcggaggt
ggatccggcggtggcggctccggtggcggcggatctgaggtgcagctggtggagtccggcggcggcctg
gtgcagcccggccggtccctgcggctgtcctgcaccgcctccggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgcggcaggcccccggccagggcctggagtggatcggcttcatcaactccggcggctccacc
tggtacgcctcctgggtgaagggccggttcaccatctcccgggacgactccaagtccatcgcctacctg
cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactattgcgcccggggctactccacctactac
cgggacttcaacatctggggccagggcaccctggtgaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc

cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttctggtggaggcggt
tcaggcggaggtggctccggcggtggcggatcgccgggctctcaggtccagctggtgcaatctgggcct
gaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggatataccttcagcagatct
acgatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggataggatacattaatcctagcagt
gcttatactaattacaatcagaaattcaaggacagagtcacgattaccgcggacaaatccacgagcaca
gcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgagaccccaagtc
cactatgattacaacgggtttccttactggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcaggtggaggc
ggttcaggcggaggtggatccggcggtggcggatcgggtggcggcggatctgacatccagatgacccag
tctccttccaccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatgacttgcagtgccagctcaagtgta
agttacatgaactggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaagagatggatttatgactcatccaaa
ctggcttctggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagattatactctcaccatcagc
agcctgcagcctgatgattttgcaacttattactgccaacagtggagtcgtaacccacccactttcggc
ggagggaccaaggtggagatcaaacggtcctccagc **(SEQ ID NO:217)**

Secuencia de proteína de ROR209:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIY
RASNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGST
WYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSD
KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRS
TMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQV
HYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSV

SYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFG GGTKVEIKRSSS **(SEQ ID NO:218)**

Secuencia de ADN de ROR231:

atggaggcacccgcccagctgctgttcttgttgctgctgtggctccctgataccaccggagacatccag
atgacccaatccccttctagtctctccgctagcgtcggagaccgcgtgaccatcaattgtcaagcatct
cagagtattgacagcaatctcgcctggtttcagcagaagccaggaaagccacccaagctcctgatttat
agggctagcaacctggcttctggtgtccctagtaggttcagcggctctgggagtggcacagacttcacc
ctgaccattagtagtctgcagcccgaagatgtcgctacctattactgcctcggaggagtgggtgccgtt
tcttatcgcacctcatttggaggtggcaccaaagtggagatcaaaggtggtggcggctccgggggtggc
gggtcagggggggagggtctggaggcggcggatcagaagttcagctggtggaatctggaggaggtctg
gtgcagccaggcaggtccctccggctgagctgcactgcatccggctctgacattaatgactaccctatc
acctgggtgaggcaggcccccggtaaaggcctggagtggatcgggttcatcaattctggtggatctact
tggtacgcaagctgggtgaaaggacgcttcacaattagtagagacgactctaagtctatcgcatatctg
cagatgaatagcttgaagacagaggacaccgccgtgtactattgtgcaagaggatactccacttactac
cgcgatttcaatatctggggccagggaaccctggtgacagtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttccggaggcggcggc
tccggcggcggcggcagcggcggcggcggcagccccggatcccaggtgcagctggtgcagtctggtcct
gaggtgaaaaagcctggctccagcgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggatacacctttagccggtcc
accatgcattgggtgaggcaggctcctggacagggcctggagtggatcggctacatcaaccccagcagc
gcttataccaactacaatcagaagtttaaggaccgggtgaccatcaccgccgataagtccaccagcacc
gcctacatggagctgtccagcctgaggagcgaggataccgccgtgtactattgcgcccggccccaggtc
cattacgactacaacggcttcccctattggggccagggaaccctggtgaccgtgtccagcggaggcggc

ggcagcggcggcggcggcagcggcggaggaggcagcggcggaggaggctccgacattcagatgacccag
tccccctccaccctgtccgctagcgtgggcgatcgggtgaccatgacctgcagcgccagcagctccgtg
tcctacatgaactggtaccagcagaagcccggcaaggctcccaagaggtggatttacgactccagcaag
ctggcctctggtgtccccagcaggttctctggtagcggcagcggcacagactacaccctgaccatctcc
tccctgcagcccgacgatttcgccacctactattgccagcagtggtcccggaatccccctacctttggc
ggcggcaccaaggtggagatcaagaggagctccagc **(SEQ ID NO:219)**

Secuencia de proteína de ROR231:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGKPPKLLIY
RASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGKGLEWIGFINSGGST
WYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSD
KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRS
TMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQV
HYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSV
SYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFG
GGTKVEIKRSSS **(SEQ ID NO:220)**

Secuencia de ADN de ROR233:

atggaggctcccgctcagctgctgttcctcctgctgctctggctgcccgacaccacaggcgacatccag
atgacccagtccccttcctccctgtccgctagcgtgggcgatagggtgaccatcaactgccaggcctcc
cagtccattgactccaatctggcctggttccagcagaagcccggacagccccccaagctgctgatttac
agggcctccaacctggcttccggcgtgcctgacaggttctccggatccggcagcggcaccgacttcacc
ctgaccatctcctccctggaggccgaggatgtcgccacctactactgtctgggcggcgtgggcgctgtg
agctatcggacctccttcggcggcggcaccaaggtggagatcaagggcggcggcggcagcggcggcggc
ggcagcggcggcggaggctccggcggcggcggcagcgaggtgcagctggtggaaagcggaggaggcctg
gtgcagcctggaaggtccctgaggctgtcctgcacagccagcggctccgacatcaacgactaccccatc
acctgggtgaggcaggctcctggccagggcctggaatggatcggctttatcaacagcggcggcagcacc
tggtatgcttcctgggtgaagggccggttcaccattagcagggacgactccaagtccattgcctacctg

cagatgaactccctgaagaccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaggggctacagcacctattac
cgggactttaacatctggggccagggcacactggtcaccgtgtcctcgagtgagcccaaatcttctgac
aaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaagccgcgggtgcaccgtcagtcttcctcttcccc
ccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc
cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaag
ccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggaatacaagtgcgcggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc
tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgacc
aagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatccaagcgacatcgccgtggagtgggag
agcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc
ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg
catgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttccggaggcggcggc
tccggcggcggcggcagcggcggcggcggcagccccggatcccaggtgcagctggtgcagtctggtcct
gaggtgaaaaagcctggctccagcgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggatacacctttagccggtcc
accatgcattgggtgaggcaggctcctggacagggcctggagtggatcggctacatcaaccccagcagc
gcttataccaactacaatcagaagtttaaggaccgggtgaccatcaccgccgataagtccaccagcacc
gcctacatggagctgtccagcctgaggagcgaggataccgccgtgtactattgcgcccggccccaggtc
cattacgactacaacggcttcccctattggggccagggaaccctggtgaccgtgtccagcggaggcggc
ggcagcggcggcggcggcagcggcggaggaggcagcggcggaggaggctccgacattcagatgacccag
tccccctccaccctgtccgctagcgtgggcgatcgggtgaccatgacctgcagcgccagcagctccgtg
tcctacatgaactggtaccagcagaagcccggcaaggctcccaagaggtggatttacgactccagcaag
ctggcctctggtgtccccagcaggttctctggtagcggcagcggcacagactacaccctgaccatctcc
tccctgcagcccgacgatttcgccacctactattgccagcagtggtcccggaatccccctacctttggc
ggcggcaccaaggtggagatcaagaggagctccagc **(SEQ ID NO:221)**

Secuencia de proteína de ROR233:

MEAPAQLLFLLLLWLPDTTGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIY
RASNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGST
WYASWVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSD
KTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT

KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPGSQVQLVQSGPEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSRS
TMHWVRQAPGQGLEWIGYINPSSAYTNYNQKFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARPQV
HYDYNGFPYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTMTCSASSSV
SYMNWYQQKPGKAPKRWIYDSSKLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPDDFATYYCQQWSRNPPTFG
GGTKVEIKRSSS **(SEQ ID NO:222)**

Tabla 15. Resumen de las SEQ ID NO

Designación	**Descripción**	**SEQ ID NO de ADN**	**SEQ ID NO de proteína**
TSC311 o TSC312	Fc DRA222	1	2
TSC313	Fc H7L1	3	4
TSC314	Fc H7L4	5	6
TSC315	Fc H7L5	7	8
TSC316	Fc H8L1	9	10
TSC317	Fc H8L4	11	12
TSC318	Fc H8L5	13	14
TSC319	Fc H9L1	15	16
TSC320	Fc H9L4	17	18
TSC321	Fc H9L5	19	20
TSC322	Fc H10L1	21	22
TSC323	Fc H10L4	23	24
TSC324	Fc H10L5	25	26
TSC334	Fc H7L6	27	28
TSC335	Fc H7L7	29	30
TSC336	Fc H7L8	31	32
TSC337	Fc H8L6	33	34
TSC338	Fc H8L7	35	36
TSC339	Fc H8L8	37	38
TSC340	Fc H10L6	39	40
TSC341	Fc H10L7	41	42
TSC342	Fc H10L8	43	44
TSC370	TSC342 G27Y	45	46

TSC371	TSC342 M53I	47	48
TSC372	TSC342 I21M	49	50
TSC390	TSC370 A9P	51	52
TSC391	TSC370 A9P M53I	53	54
TSC392	TSC370 A9P I21M	55	56
TSC393	TSC370 M53I I21M	57	58
TSC394	TSC370 A9P M53I I21M	59	60
TSC408	Anti-PSMA X TSC391	61	62
TSC409	Anti-PSMA X TSC392	63	64
TSC410	Anti-PSMA X TSC393	65	66
TSC411	Anti-PSMA X TSC394	67	68
TSC471	Anti-PSMA X TSC456	205	206
TSC266	Anti-PSMA X DRA222 (huVL-VH 107-1A4 scFv-Fc-DRA222 scFv)	209	210
CAS105	Anti-CD37 X DRA222	69	70
Anti-CD37 X TSC445	Anti-CD37 X TSC394	71	72
Anti-CD37 X TSC452	Anti-CD37 X (TSC394 VL + DRA222 VH)	73	74
Anti-CD37 X TSC453	Anti-CD37 X (TSC394 VH + DRA222 VL)	75	76
Anti-CD37 X TSC454	Anti-CD37 X TSC394 E86D	77	78
Anti-CD37 X TSC455	Anti-CD37 X TSC394 F87Y	79	80
Anti-CD37 X TSC456	Anti-CD37 X TSC394 E86D F87Y	81	82

TSC455	TSC394 F87Y scFv (anti-CD3 scFv)		83
TSC456	TSC394 E86D F87Y scFv (anti-CD3 scFv)		84
DRA222	Anti-CD3 scFv		85
TSC455 y TSC456 VH	Dominio pesado variable de TSC455 y TSC456		86
DRA222 VH	Dominio pesado variable de DRA222		87
TSC455 VL	Dominio ligero variable de TSC455		88
TSC456 VL	Dominio ligero variable de TSC456		89
DRA222 VL	Dominio ligero variable de DRA222		90
Cris7 y DRA222 VH CDR1 (Kabat)	Anti-CD3 VH CDR1		91
Cris7 y DRA222 VH CDR2 (Kabat)	Anti-CD3 VH CDR2		92
Cris7 y DRA222 VH CDR3 (Kabat)	Anti-CD3 VH CDR3		93
Cris7 y DRA222 VL CDR1 (Kabat)	Anti-CD3 VL CDR1		94
Cris7 y DRA222 VL CDR2 (Kabat)	Anti-CD3 VL CDR2		95
Cris7 y DRA222 VL CDR3 (Kabat)	Anti-CD3 VL CDR3		96

Cris7 y DRA222 VH CDR1 (IMGT)	Anti-CD3 VH CDR1		199
Cris7 y DRA222 VH CDR2 (IMGT)	Anti-CD3 VH CDR2		200
Cris7 y DRA222 VH CDR3 (IMGT)	Anti-CD3 VH CDR3		201
Cris7 y DRA222 VL CDR1 (IMGT)	Anti-CD3 VL CDR1		202
Cris7 y DRA222 VL CDR2 (IMGT)	Anti-CD3 VL CDR2		203
Cris7 y DRA222 VL CDR3 (IMGT)	Anti-CD3 VL CDR3		204
ROR133	Anti-ROR1 (R11 L7H15) X DRA222	97	98
ROR193	Anti-ROR1 (R11 L7H15) X TSC394 F87Y	99	100
ROR134	Anti-ROR1 (R11 L7H10) X DRA222	101	102
ROR189	Anti-ROR1 (R11 L7H10) X TSC394 E86D F87Y	103	104
ROR154	Anti-ROR1 (R11 L7H16) X DRA222	105	106
ROR185	Anti-ROR1 (R11 L7H15) X TSC394 E86D F87Y	107	108
ROR179	Anti-ROR1 (R11 L8H16) X DRA222	109	110
ROR186	Anti-ROR1 (R11 L8H16) X TSC394 E86D F87Y	111	112

ROR181	Anti-ROR1 (R11 L7H17) X DRA222	113	114
ROR191	Anti-ROR1 (R11 L7H17) X TSC394 E86D F87Y	115	116
ROR182	Anti-ROR1 (R11 L9H18) X DRA222	117	118
ROR192	Anti-ROR1 (R11 L9H18) X TSC394 E86D F87Y	119	120
ROR243	anti-ROR1 X anti-CD3 humanizada optimizada por codones (la molécula anti-ROR1 original es ROR192) scFv-Fc-scFv	207	208
ROR206	ROR133 S40T G113R x DRA222 Fc ADCC- K322A-H111 en pEE12.4	211	212
ROR207	ROR133 S40T G113R x TSC456 Fc ADCC- K322A-H111 en pEE12.4	213	214
ROR208	ROR174 S40T G113R x DRA222 Fc ADCC- K322A-H111 en pEE12.4	215	216
ROR209	ROR174 S40T G113R x TSC456 Fc ADCC- K322A-H111 en pEE12.4	217	218
ROR231	Anti-ROR1 X anti-CD3	219	220
ROR233	Anti-ROR1 X anti-CD3	221	222

	Anti-CD123 (VLVH) x anti-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv biespecífica quimérica		197
	Anti-CD123 (VHVL) x anti-CD3 (TSC456) scFv-Fc-scFv biespecífica quimérica		198