

TRADUCCIÓN PÚBLICA-----

ANTICUERPOS ANTI-AXL Y COMPOSICIONES-----

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA-----

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional US 62/982.852, presentada el 28 de febrero de 2020. La descripción de esa solicitud de prioridad se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS-----

[0002] La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que se ha enviado electrónicamente en formato ASCII y se incorpora aquí como referencia en su totalidad. La copia electrónica del Listado de secuencias, creada el 23 de febrero de 2021, se llama 022675_W0062_SL.txt y tiene un tamaño de 43.951 bytes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION-----

[0003] AXL, también conocido como UFO, JTK11, Tyro7 o ARK, se expresa en subconjuntos de células mieloides que incluyen macrófagos y células dendríticas y es un miembro de la familia TAM (Tyro3-Axl-Mer) de receptores tirosina quinasas (RTK). Los TAM RTK son receptores sensibles a la fosfatidilserina que participan en la captación de células apoptóticas por parte de las células fagocíticas. Estas quinasas son importantes para mantener la homeostasis de tejidos y órganos sujetos a un desafío continuo y recambio celular. El ligando

para AXL es Growth Arrest Specific 6 (GAS6), que funciona como un enlazador entre la fosfatidilserina en células apoptóticas y AXL y facilita la captación de desechos celulares en un proceso conocido como eferocitosis -----

[0004] La actividad de TAM aberrantemente elevada está fuertemente asociada con la progresión tumoral, la transición epitelial a mesenquimal, la metástasis y la resistencia a terapias dirigidas. Se ha demostrado que la eferocitosis mediada por AXL ingresa a las células que expresan AXL en un estado inmunosupresor con una capacidad disminuida para presentar antígenos a las células T y producir citoquinas proinflamatorias. Tras la activación inducida por GAS6, AXL proporciona una fuerte señal de supervivencia a las células tumorales a través de la vía de señalización PI3K/AKT. La expresión elevada de GAS6 y AXL se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con cáncer. -----

[0005] En vista del papel crítico de AXL en la progresión del cáncer, existe la necesidad de terapias contra el cáncer nuevas y mejoradas que se dirijan a AXL. -----

SÍNTESIS DE LA INVENCION-----

[0006] La presente invención está dirigida a nuevos anticuerpos recombinantes dirigidos a AXL, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de estos anticuerpos, y al uso de anticuerpos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer. Los anticuerpos

y composiciones descritos en este documento pueden usarse en un método para tratar el cáncer en un paciente; puede usarse para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente; o puede usarse en el tratamiento del cáncer en un paciente. En comparación con los tratamientos actualmente disponibles para tales cánceres, incluidos los tratamientos con anticuerpos, se contempla que los anticuerpos y las composiciones descritos en el presente documento puedan proporcionar una respuesta clínica superior, ya sea solos o en combinación con otra terapia contra el cáncer. -----

[0007] En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este que compite o compite de forma cruzada para unirse o unirse al mismo epítipo de AXL humano que el anticuerpo 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 o 22883. En determinadas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno se define por las secuencias de aminoácidos de las seis CDR, los dominios variables de cadena pesada y ligera o las cadenas pesada y ligera de dicho anticuerpo. -----

[0008] En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, en el que -----
a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----

- i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (H-CDR)-1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 5-7, respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3;-----
 - iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; o-----
 - iv) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 y 61; y-----
 - b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (L-CDR)-1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 8-10, respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4;-----
 - iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; o-----
 - iv) una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 4 y 62.-----
- [0009] En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, en el que -----
- a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----

- i) H-CDR-1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 15-17, respectivamente;-----
 - ii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13;-----
 - iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; o-----
 - iv) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 13 y 61; y-----
 - b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) L-CDR-1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 18-20, respectivamente;-----
 - ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;-----
 - iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; o-----
 - iv) una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14 y 62.-----
- [0010] En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, en el que -----
- a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) H-CDR-1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 25-27, respectivamente;-----

ii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23;-----

iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; o-----

iv) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 23 y 61; y-----

b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----

i) L-CDR-1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 28-30, respectivamente;-----

ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24;-----

iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24; o-----

iv) una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 24 y 62.-----

[0011] En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, en el que -----

a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----

i) H-CDR-1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 35-37, respectivamente;-----

ii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 33;-----

iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33; o-----

iv) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 33 y 61; y-----

b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----

i) L-CDR-1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 38-40, respectivamente;-----

ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34;-----

iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34; o-----

iv) una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 34 y 62.-----

[0012] En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, en el que -----

a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----

i) H-CDR-1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 45-47, respectivamente;-----

ii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43;-----

iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 43; o-----

iv) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 43 y 61; y-----

b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----

i) L-CDR-1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 48-50, respectivamente;-----

ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44;-----

iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44; o-----

iv) una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 44 y 62.-----

[0013] En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, en el que -----

a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----

i) H-CDR-1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 55-57, respectivamente;-----

ii) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53;-----

iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53; o-----

iv) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las

SEQ ID NO: 53 y 61; y-----

b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----

i) L-CDR-1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 58-60, respectivamente;-----

ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;-----

iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54; o-----

iv) una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 54 y 62.-----

[0014] La presente descripción también proporciona moléculas de ácido nucleico aisladas, vectores y células huésped que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican la cadena pesada o una porción de unión a antígeno de esta, la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de esta, o ambas, de un anticuerpo anti-AXL o porción de unión a antígeno descrita en el presente documento. Además, la presente descripción proporciona métodos para producir un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno descrita en la presente mediante el cultivo de dichas células huésped, así como métodos para producir una composición de anticuerpo mezclando anticuerpos o partes de unión a antígeno descritas en la presente. -----

[0015] Otras características, objetivos y ventajas de la

invención son evidentes en la descripción detallada que sigue. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada, aunque indica formas de realización y aspectos de la invención, se proporciona únicamente a modo de ilustración, no de limitación. Varios cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción detallada. -----

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS-----

[0016] Las FIGS. 1A-1C son un conjunto de gráficos que muestran los perfiles de unión de los anticuerpos anti-AXL humanos indicados al dominio extracelular (ECD) de AXL humano (Figura 1A) y cinomolgus (Figura 1B) expresado transitoriamente en células CHO-S. Se utilizaron células CHO-S transfectadas de forma simulada como control negativo (Figura 1C). Los datos se presentan como media $\pm$ SEM (n = 3). -----

[0017] La FIG. 2 es un gráfico que muestra la proliferación de células H1299 después del tratamiento con anticuerpos anti-AXL. Los anticuerpos en caja se seleccionaron para una caracterización adicional. Los datos se normalizaron a los controles no tratados (sin GAS6), con respuesta proliferativa en presencia de GAS6 en el eje X y respuesta proliferativa en ausencia de GAS6 en el eje Y. Las líneas punteadas horizontales y verticales significan niveles de proliferación tras la adición de GAS6 en comparación con los controles sin

GAS6, normalizados para cada configuración (+ o - GAS6) por separado. Cada punto de datos representa la media de tres réplicas técnicas para cada eje. -----

[0018] La FIG. 3 es un par de gráficos que muestran la proliferación de células H1299 tratadas con los anticuerpos indicados en presencia (panel superior) o ausencia (panel inferior) del ligando GAS6. Los datos se normalizan al control no tratado y cada punto de datos en las curvas representa la media $\pm$ SEM (n = 3). -----

[0019] La FIG. 4 es un gráfico que muestra la captación de liposomas inducida por GAS6 por células MDA-MB-468-AXL tratadas con los anticuerpos indicados. Los datos se normalizan a los controles tratados con GAS6 (línea de puntos) y se presentan como media $\pm$ SEM. Cada punto de datos representa la media de tres réplicas técnicas. -----

[0020] Las FIGS. 5A y 5B son un par de gráficos que muestran el efecto de dos anticuerpos AXL (22995 y 23203_2) o el tratamiento con vehículo sobre el crecimiento tumoral en ratones NOD.Scid injertados con células MDA-MB-231 de cáncer de mama humano. El área gris denota el período de tratamiento. Los datos se presentan como media $\pm$ SEM. **** P <0,0001. -

[0021] La FIG. 6 es una tabla que muestra los resultados de la competencia cruzada para los anticuerpos indicados y el ligando AXL, GAS6, probado en un ensayo sándwich clásico por SPR. Los datos se normalizaron para corregir las diferencias

en las capacidades de unión de AXL-ECD recombinante para cada anticuerpo en la superficie. Los anticuerpos intercalados se muestran en blanco y los anticuerpos bloqueadores se muestran en gris. -----

[0022] La FIG. 7 es una tabla que muestra las respuestas de interferometría de biocapa (BLI) (nm) para la unión de los anticuerpos indicados a proteínas quiméricas capturadas de humano/ratón, normalizadas para la unión de anticuerpos a AXL-ECD humano de longitud completa para cada anticuerpo. La secuencia de AXL de ratón ("MoAXL") se cambió por la secuencia de AXL humana para el dominio Ig1, Ig2, Fn1 o Fn2 ("HuIg1", "HuIg2", "HuFn1" y "HuFn2", marcados en negrita). El color gris no representa una respuesta vinculante; Las respuestas negativas se deben a una ligera disociación del antígeno capturado de la superficie de Penta-His. Los datos son de un experimento representativo. -----

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION -----

[0023] La presente descripción proporciona nuevos anticuerpos anti-AXL humanos que pueden usarse para inhibir la actividad de AXL en un paciente, tal como un paciente con cáncer. A menos que se indique lo contrario, como se usa en este documento, "AXL" se refiere a AXL humano. Una secuencia de polipéptido AXL humano está disponible con el número de acceso de UniProt P30530 (UFO_HUMAN) (SEQ ID NO: 63), como se muestra a continuación: -----

10	20	30	40	50
MAWRCPRMGR	VPLAWCLALC	GWACMAPRGT	QAEESPFBVGN	PGNITGARGL
60	70	80	90	100
TGTLRCQLQV	QGEPPEVHWL	RDGQILELAD	STQTQVPLGE	DEQDDWIVVS
110	120	130	140	150
QLRITSLQLS	DTGQYQCLVF	LGHQTFVSQP	GYVGLEGLPY	FLEEPEDRTV
160	170	180	190	200
AANTPFNLSC	QAQGPPEPVD	LLWLQDAVPL	ATAPGHGPQR	SLHVPGLNKT
210	220	230	240	250
SSFSCEAHNA	KGVTTSTRTAT	ITVLPQQPRN	LHLVSRQPTE	LEVAWTPGLS
260	270	280	290	300
GIYPLTHCTL	QAVLSDDGMG	IQAGEPDPPE	EPLTSQASVP	PHQLRLGSLH
310	320	330	340	350
PHTPYHIRVA	CTSSQGPSSW	THWLPVETPE	GVPLGPPENI	SATRNGSQAF
360	370	380	390	400
VHWQEPRAPL	QGTLLGYRLA	YQGQDTPEVL	MDIGLRQEVT	LELQGDGSVS
410	420	430	440	450
NLTVCVAAAYT	AAGDGPWSLP	VPLEAWRPGQ	AQPVHQLVKE	PSTPAFSWPW
460	470	480	490	500
WYVLLGAVVA	AACVLILALF	LVHRRKKETR	YGEVFEPTVE	RGELVVRYRV
510	520	530	540	550
RKSYSRRTE	ATLNSLGISE	ELKEKLRDVM	VDRHKVALGK	TLGEGEFGAV
560	570	580	590	600
MEGQLNQDDS	ILKVAVKTMK	IAICTRSELE	DFLSEAVCMK	EFDHPNVMRL
610	620	630	640	650

IGVCFQGSER	ESFPAPVVIL	PFMKHGDLS	FLLYSRLGDQ	PVYLPTQMLV
660	670	680	690	700
KFMADIASGM	EYLSTKRFIH	RDLAARNCLM	NENMSVCLVAD	FGLSKKIYNG
710	720	730	740	750
DYYRQGRIAK	MPVKWIAIES	LADRVYTSKS	DVWSFGVTMW	EIATRGQTPY
760	770	780	790	800
PGVENSEIYD	YLRQGNRLKQ	PADCLDGLYA	LMSRCWELNP	QDRPSFTELR
810	820	830	840	850
EDLENTLKAL	PPAQEPDEIL	YVNMDEGGGY	PEPPGAAGGA	DPPTQPDPKD
860	870	880	890	

SCSCLTAAEV HPAGRYVLCP STTPSPAQPA DRGSPAAPGQ EDGA -----

[0024] El término “anticuerpo” (Ab) o “inmunoglobulina” (Ig), como se usa en este documento, se refiere a un tetrámero que comprende dos cadenas pesadas (H) (aproximadamente 50–70 kDa) y dos cadenas ligeras (L) (aproximadamente 25 kDa) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada está compuesta por un dominio variable de cadena pesada (VH) y una región constante de cadena pesada (CH). Cada cadena ligera está compuesta por un dominio variable de cadena ligera (VL) y una región constante de cadena ligera (CL). Los dominios VH y VL pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas “regiones determinantes de complementariedad” (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas “regiones marco” (FR). Cada VH y VL se compone de tres CDR (H-CDR aquí designa una CDR de la

cadena pesada; y L-CDR aquí designa una CDR de la cadena ligera) y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al carboxilo terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. La asignación de números de aminoácidos y de regiones FR y CDR en la cadena pesada o ligera puede estar de acuerdo con las definiciones de IMGT® (numeración Eu; Lefranc et al., *Dev Comp Immunol* 27(1):55-77 (2003)); o las definiciones de Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, MD (1987 y 1991)); Chothia & Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); Chothia et al., *Nature* 342:878-883 (1989); MacCallum et al., *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996); o Honegger y Plückthun, *J. Mol. Biol.* 309(3):657-70 (2001).

[0025] La expresión "anticuerpo recombinante" se refiere a un anticuerpo que se expresa a partir de una célula o línea celular que comprende la secuencia o secuencias de nucleótidos que codifican el anticuerpo, en el que dicha secuencia o secuencias de nucleótidos no están asociadas de forma natural con la célula. -----

[0026] La expresión "proteína aislada", "polipéptido aislado" o "anticuerpo aislado" se refiere a una proteína, polipéptido o anticuerpo que en virtud de su origen o fuente de derivación (1) no está asociado con componentes asociados naturalmente que lo acompañan en su estado nativo, (2) está

libre de otras proteínas de la misma especie, (3) es expresado por una célula de una especie diferente y/o (4) no se encuentra en la naturaleza. Por tanto, un polipéptido que se sintetiza químicamente o se sintetiza en un sistema celular diferente de la célula de la que se origina naturalmente será "aislado" de sus componentes asociados naturalmente. Una proteína también puede volverse sustancialmente libre de componentes asociados naturalmente mediante aislamiento, usando técnicas de purificación de proteínas bien conocidas en la técnica. -----

[0027] El término "afinidad" se refiere a una medida de la atracción entre un antígeno y un anticuerpo. El atractivo intrínseco del anticuerpo por el antígeno se expresa típicamente como la constante de equilibrio de afinidad de unión (KD) de una interacción anticuerpo-antígeno particular. Se dice que un anticuerpo se une específicamente a un antígeno cuando la KD es ≤ 1 mM, por ejemplo, ≤ 1 μ M, ≤ 100 nM o ≤ 10 nM. Se puede medir una constante de afinidad de unión de KD, por ejemplo, mediante resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, BIAcore™) utilizando el sistema IBIS MX96 SPR de IBIS Technologies o la plataforma Carterra LSA SPR, o mediante Interferometría Bio-Layer, por ejemplo utilizando el sistema Octet™ de ForteBio. -----

[0028] El término "epítopo", como se usa en el presente documento, se refiere a una porción (determinante) de un

antígeno que se une específicamente a un anticuerpo o una molécula relacionada, tal como una molécula de unión inespecífica. Los determinantes epitópicos generalmente consisten en agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas tales como aminoácidos o cadenas laterales de carbohidratos o azúcares y generalmente tienen características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Un epítipo puede ser "lineal" o "conformacional". En un epítipo lineal, todos los puntos de interacción entre una proteína (por ejemplo, un antígeno) y una molécula que interactúa (como un anticuerpo) ocurren linealmente a lo largo de la secuencia de aminoácidos primaria de la proteína. En un epítipo conformacional, los puntos de interacción ocurren a través de residuos de aminoácidos en la proteína que están separados entre sí en la secuencia de aminoácidos primaria. Una vez que se determina un epítipo deseado en un antígeno, es posible generar anticuerpos contra ese epítipo usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se puede generar un anticuerpo contra un epítipo lineal, por ejemplo, inmunizando un animal con un péptido que tiene los residuos de aminoácidos del epítipo lineal. Puede generarse un anticuerpo contra un epítipo conformacional, por ejemplo, inmunizando un animal con un minidominio que contiene los residuos de aminoácidos relevantes del epítipo conformacional. También se puede

generar un anticuerpo contra un epítopo particular, por ejemplo, inmunizando un animal con la molécula diana de interés (por ejemplo, AXL) o una porción relevante de la misma, y luego seleccionando la unión al epítopo.-----

[0029] Se puede determinar si un anticuerpo se une al mismo epítopo que o compite por unirse con un anticuerpo anti-AXL de la presente descripción utilizando métodos conocidos en la técnica, que incluyen, sin limitación, ensayos de competición, unión de epítopos y escaneo de alanina. En algunas formas de realización, se permite que el anticuerpo anti-AXL de la presente descripción se una a AXL en condiciones de saturación, y luego se mide la capacidad del anticuerpo de prueba para unirse a AXL. Si el anticuerpo de prueba puede unirse a AXL al mismo tiempo que el anticuerpo anti-AXL de referencia, entonces el anticuerpo de prueba se une a un epítopo diferente al del anticuerpo anti-AXL de referencia. Sin embargo, si el anticuerpo de prueba no puede unirse a AXL al mismo tiempo, entonces el anticuerpo de prueba se une al mismo epítopo, un epítopo superpuesto o un epítopo que está muy cerca del epítopo unido por el anticuerpo anti-AXL de la presente descripción. Este experimento se puede realizar usando, por ejemplo, ELISA, RIA, BIACORE™, SPR, interferometría de biocapa o citometría de flujo. Para probar si un anticuerpo anti-AXL compite de forma cruzada con otro anticuerpo anti-AXL, se puede usar el método de competencia

descrito con anterioridad en dos direcciones, es decir, determinando si el anticuerpo conocido bloquea el anticuerpo de prueba, y viceversa. Dichos experimentos de competencia cruzada se pueden realizar, por ejemplo, utilizando un instrumento IBIS MX96 o Carterra LSA SPR o el sistema Octet™.

[0030] La expresión "anticuerpo humano" se refiere a un anticuerpo en el que el dominio variable y las secuencias de la región constante se derivan de secuencias humanas. El término abarca anticuerpos con secuencias que se derivan de genes humanos pero que se han modificado, por ejemplo, para disminuir la inmunogenicidad, aumentar la afinidad y/o aumentar la estabilidad. Además, el término abarca anticuerpos producidos de forma recombinante en células no humanas, que pueden impartir glicosilación no típica de células humanas. El término también incluye anticuerpos producidos en organismos transgénicos no humanos con genes de anticuerpos humanos (por ejemplo, ratas OmniRat®).-----

[0031] La expresión "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "porción de anticuerpo"), como se usa en este documento, se refiere a una o más porciones o fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, AXL humano, o una parte de este). Se ha demostrado que ciertos fragmentos de un anticuerpo de longitud completa pueden realizar la

función de unión al antígeno del anticuerpo. Los ejemplos de fragmentos de unión englobados en el término “porción de unión a antígeno” incluyen (i) un fragmento Fab: un fragmento monovalente que consta de los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂: un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consta de los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consta de los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb, que consta de un dominio VH; y (vi) una región determinante de complementariedad (CDR) aislada capaz de unirse específicamente a un antígeno. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, pueden unirse, utilizando métodos recombinantes, mediante un enlazador sintético que les permita fabricarse como una única cadena de proteína en la que VL y los dominios VH se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena única (scFv)). También dentro de la presente descripción se encuentran moléculas de unión a antígeno que comprenden una VH y/o un VL. En el caso de un VH, la molécula también puede comprender uno o más de una región CH1, bisagra, CH2 o CH3. También se pretende que dichos anticuerpos monocatenarios estén incluidos dentro del término “porción de unión a antígeno” de un anticuerpo. También se incluyen otras formas de anticuerpos

monocatenarios, como los diacuerpos. Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes, biespecíficos en los que los dominios VH y VL se expresan en una sola cadena polipeptídica, pero utilizan un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios de la misma cadena, lo que obliga a los dominios a emparejarse con dominios complementarios de otra cadena y creando dos sitios de unión al antígeno.-----

[0032] Las porciones de anticuerpos, como los fragmentos Fab y F(ab')₂, se pueden preparar a partir de anticuerpos completos utilizando técnicas convencionales, como la digestión de anticuerpos completos con papaína o pepsina. Además, pueden obtenerse anticuerpos, porciones de anticuerpos y moléculas de inmunoadhesina usando técnicas estándar de ADN recombinante, por ejemplo, como se describe en el presente documento.-----

[0033] La clase (isotipo) y subclase de anticuerpos anti-AXL pueden determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica. En general, la clase y subclase de un anticuerpo se puede determinar usando anticuerpos que son específicos para una clase y subclase de anticuerpo en particular. Dichos anticuerpos están disponibles comercialmente. La clase y subclase se pueden determinar mediante ELISA o Western blot, así como con otras técnicas. Alternativamente, la clase y subclase se pueden determinar secuenciando toda o una parte

de la región constante de las cadenas pesadas y/o ligeras de los anticuerpos, comparando sus secuencias de aminoácidos con las secuencias de aminoácidos conocidas de varias clases y subclases de inmunoglobulinas y determinando la clase y subclase de anticuerpos.-----

[0034] A menos que se indique lo contrario, todos los números de residuos de aminoácidos del anticuerpo a los que se hace referencia en esta descripción son los del esquema de numeración IMGT® (numeración EU).-----

Anticuerpos anti-AXL-----

[0035] La presente descripción proporciona anticuerpos dirigidos contra AXL y porciones de los mismos que se unen a antígenos. En un aspecto particular, los anticuerpos descritos en este documento son anticuerpos humanos generados a partir de animales transgénicos (por ejemplo, ratas) que pueden producir anticuerpos codificados por genes de anticuerpos humanos reorganizados. En determinadas formas de realización, los anticuerpos humanos pueden contener ciertas mutaciones, por ejemplo, para cambiar mutaciones derivadas de cebadores de nuevo a la secuencia de la línea germinal (ver, por ejemplo, las secuencias variantes "corregidas por Symplex" en la Tabla 1). -----

[0036] En algunas formas de realización, los anticuerpos anti-AXL de la presente descripción tienen las mutaciones "LALA" (L234A/L235A) en la región Fc. Estas mutaciones dificultan la

unión de los anticuerpos al $\text{Fc}\gamma\text{R}$ humano (receptores Fc gamma). Tales anticuerpos son ventajosos porque tienen un bajo nivel de funciones efectoras secundarias y, por tanto, no agotan las células T efectoras ni se dirigen a otras células no malignas. -----

[0037] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno compite o compite de forma cruzada por la unión al AXL humano con, o se une al mismo epítipo del AXL humano que un anticuerpo que comprende: -----

- a) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 y 61 y una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 4 y 62;-----
- b) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 13 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14 y 62;-----
- c) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 23 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 24 y 62;-----
- d) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 33 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 34 y 62;-----
- e) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 43 y 61 y una LC que comprende las secuencias

de aminoácidos de las SEQ ID NO: 44 y 62; o-----

f) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 53 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 54 y 62.-----

[0038] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene una secuencia de aminoácidos CDR3 (H-CDR3) de cadena pesada de SEQ ID NO: 7, 17, 27, 37, 47 o 57. -----

[0039] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene CDR1-3 de cadena pesada (H-CDR1-3) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 5-7, 15-17, 25- 27, 35-37, 45-47 o 55-57, respectivamente. -----

[0040] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada (VH) que es al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 o 53. -----

[0041] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 o 53. -----

[0042] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL tiene una secuencia de aminoácidos VH que es al menos 80%,

85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 o 53; y una secuencia de aminoácidos de la región constante de la cadena pesada que es al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61.-----

[0043] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL comprende una secuencia de aminoácidos VH de SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 o 53 y una secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena pesada de SEQ ID NO: 61.-----

[0044] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene una secuencia de aminoácidos CDR3 (L-CDR3) de cadena ligera de SEQ ID NO: 10, 20, 30, 40, 50 o 60. -----

[0045] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene CDR1-3 de cadena ligera (L-CDR1-3) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 8-10, 18-20, 28-30, 38-40, 48-50 o 58-60, respectivamente. -----

[0046] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera (VL) que es al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 o 54. -----

[0047] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 o 54. -----

[0048] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL tiene una secuencia de aminoácidos VL que es al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 o 54; y una secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena ligera que es al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62. -----

[0049] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL comprende una secuencia de aminoácidos VL de SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 o 54 y una secuencia de aminoácidos de la región constante de cadena ligera de SEQ ID NO: 62. -----

[0050] En determinadas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL comprende una cualquiera de las cadenas pesadas descritas con anterioridad y una cualquiera de las cadenas ligeras descritas con anterioridad. -----

[0051] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno de la presente descripción comprende las secuencias de aminoácidos de H-CDR1-3 y L-CDR1-3 de: -----

a) SEQ ID NO: 5-10, respectivamente;-----

- b) SEQ ID NO: 15-20, respectivamente;-----
- c) SEQ ID NO: 25-30, respectivamente;-----
- d) SEQ ID NO: 35-40, respectivamente;-----
- e) SEQ ID NO: 45-50, respectivamente; o-----
- f) SEQ ID NO: 55-60, respectivamente.-----

[0052] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno de la presente descripción comprende una VH y una VL que son 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas (por ejemplo, 90% idénticas) a las secuencias de aminoácidos de:

- a) SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente;-----
- b) SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente;-----
- c) SEQ ID NO: 23 y 24, respectivamente;-----
- d) SEQ ID NO: 33 y 34, respectivamente;-----
- e) SEQ ID NO: 43 y 44, respectivamente; o-----
- f) SEQ ID NO: 53 y 54, respectivamente. -----

[0053] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno de la presente descripción comprende una VH y una VL que comprenden las secuencias de aminoácidos de: -----

- a) SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente;-----
- b) SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente;-----
- c) SEQ ID NO: 23 y 24, respectivamente;-----
- d) SEQ ID NO: 33 y 34, respectivamente;-----
- e) SEQ ID NO: 43 y 44, respectivamente; o-----

f) SEQ ID NO: 53 y 54, respectivamente.-----

[0054] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL de la presente descripción comprende: -----

- a) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 4 y 62;-----
- b) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 13 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14 y 62;-----
- c) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 23 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 24 y 62;-----
- d) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 33 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 34 y 62;-----
- e) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 43 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 44 y 62; o-----
- f) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 53 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 54 y 62.-----

[0055] La presente descripción también proporciona un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este que compite o compite de forma cruzada por la unión o se une al mismo epítipo que el anticuerpo 23203_1, 23203_2, 23203_3,

23203_4, 22995, o 22883. -----

[0056] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno de la presente descripción comprende las secuencias de aminoácidos H-CDR1-3 y L-CDR1-3 del anticuerpo 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 o 22883. -----

[0057] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno de la presente descripción comprende una VH y una VL que son al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticos en secuencia de aminoácidos a VH y VL, respectivamente, del anticuerpo 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 o 22883. -----

[0058] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno de la presente descripción comprende una VH y una VL que son la VH y VL, respectivamente, del anticuerpo 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 o 22883. -----

[0059] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL de la presente descripción es el anticuerpo 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 o 22883, o un anticuerpo con las mismas secuencias de aminoácidos que dicho anticuerpo. -----

[0060] En cualquiera de las formas de realización descritas en este documento que se refieren a una secuencia que

comprende la H-CDR3 del anticuerpo 23203_1, 23203_2, 23203_3 o 23203_4, dicha H-CDR3 puede reemplazarse por una variante de H-CDR3 donde el residuo de serina (S) en la posición 2 en la secuencia CSSREYSSRWHF^W (SEQ ID NO: 7) se reemplaza por una alanina (A), de modo que la secuencia de H-CDR3 es CASREYSSRWHF^W (SEQ ID NO: 65). El residuo variante se muestra en **negrita/subrayado**. -----

[0061] En cualquiera de las formas de realización descritas en el presente documento que se refieren a una secuencia que comprende el H-FR3 del anticuerpo 23203_1, 23203_2, 23203_3 o 23203_4, dicho H-FR3 puede ser reemplazado por una variante H-FR3 donde el residuo aspartato (D) en la posición 32 en la secuencia NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY (SEQ ID NO: 66) se reemplaza por un residuo de glicina (G), de modo que la secuencia H-FR3 es NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAGTAVYY (SEQ ID NO: 67). El residuo variante se muestra en **negrita/subrayado**. -----

[0062] En cualquiera de las formas de realización descritas en el presente documento que se refieren al VL de 22995 (SEQ ID NO: 44), dicha secuencia puede ser reemplazada por cualquier secuencia de línea germinal de IGKV/IGKJ humano. En determinadas formas de realización, la secuencia de reemplazo puede tener L-CDR1, L-CDR2 y L-CDR3 de SEQ ID NO: 48, 49 y 50, respectivamente, que se injertan en cualquier secuencia de IGKV/IGKJ humana, reemplazando así la secuencia de línea

germinal original. -----

[0063] La clase de un anticuerpo anti-AXL obtenido mediante los métodos descritos en el presente documento puede cambiarse o cambiarse por otra clase o subclase. En algunas formas de realización de la presente descripción, una molécula de ácido nucleico que codifica VL o VH se aísla usando métodos bien conocidos en la técnica de modo que no incluye secuencias de ácido nucleico que codifican CL o CH, respectivamente. Las moléculas de ácido nucleico que codifican VL o VH se unen entonces operativamente a una secuencia de ácido nucleico que codifica una CL o CH, respectivamente, de una clase diferente de molécula de inmunoglobulina. Esto se puede lograr usando un vector o molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia CL o CH, como se describió con anterioridad. Por ejemplo, un anticuerpo anti-AXL que originalmente era IgM puede cambiarse de clase a IgG. Además, el cambio de clase puede usarse para convertir una subclase de IgG en otra, por ejemplo, de IgG1 a IgG2. Una región constante de cadena ligera κ se puede cambiar, por ejemplo, a una región constante de cadena ligera λ , o viceversa. Un método ejemplar para producir un anticuerpo de la presente descripción con un isotipo de Ig deseado comprende las etapas de aislar una molécula de ácido nucleico que codifica la cadena pesada de un anticuerpo anti-AXL y una molécula de ácido nucleico que codifica la cadena ligera de un anticuerpo anti-AXL, obteniendo el dominio

variable de la cadena pesada, ligando una secuencia codificante para el dominio variable de la cadena pesada con una secuencia codificante para la región constante de una cadena pesada del isotipo deseado, expresando la cadena ligera y la cadena pesada codificada por el secuencia ligada en una célula, y recolectando el anticuerpo anti-AXL con el isotipo deseado.

[0064] El anticuerpo anti-AXL de la presente descripción puede ser una molécula de IgG, IgM, IgE, IgA o IgD, pero típicamente es del isotipo IgG, por ejemplo, de la subclase IgG IgG1, IgG2a o IgG2b, IgG3 o IgG4. En algunas formas de realización, el anticuerpo es de la subclase de isotipo IgG1.

[0065] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL puede comprender al menos una mutación en la región Fc. Se conocen varias mutaciones de Fc diferentes, en las que estas mutaciones alteran la función efectora del anticuerpo. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL comprende al menos una mutación en la región Fc que reduce la función efectora, por ejemplo, mutaciones en una o más de las posiciones 228, 233, 234 y 235, donde las posiciones de los aminoácidos se numeran de acuerdo con al esquema de numeración IMGT®. -----

[0066] En algunas formas de realización, por ejemplo, cuando el anticuerpo es de la subclase IgG1, uno o ambos residuos de

aminoácidos en las posiciones 234 y 235 pueden estar mutados, por ejemplo de Leu a Ala (L234A/L235A). Estas mutaciones reducen la función efectora de la región Fc de los anticuerpos IgG1. Las posiciones de los aminoácidos se numeran de acuerdo con el esquema de numeración IMGT®. -----

[0067] En algunas formas de realización, por ejemplo, cuando el anticuerpo es de la subclase IgG4, puede comprender la mutación S228P, donde la posición del aminoácido se numera de acuerdo con el esquema de numeración IMGT®. Se sabe que esta mutación reduce el intercambio de brazos Fab no deseado. -

[0068] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno se une al AXL humano con una K_D de aproximadamente 5×10^{-8} , 4×10^{-8} , 3×10^{-8} , 2×10^{-8} , 1×10^{-8} , 9×10^{-9} , 8×10^{-9} , 7×10^{-9} , 6×10^{-9} , 5×10^{-9} , 4×10^{-9} , 3×10^{-9} , 2×10^{-9} , 1×10^{-9} , 9×10^{-10} , 8×10^{-10} , 7×10^{-10} , 6×10^{-10} , o 5×10^{-10} M o menos.-----

[0069] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno se une a cynomolgus AXL con una K_D de aproximadamente 9×10^{-8} , 8×10^{-8} , 7×10^{-8} , 6×10^{-8} , 5×10^{-8} , 4×10^{-8} , 3×10^{-8} , 2×10^{-8} , 1×10^{-8} , 9×10^{-9} , 8×10^{-9} , 7×10^{-9} , 6×10^{-9} , o 5×10^{-9} o menos. -----

[0070] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno inhibe la proliferación de células H1299 in vitro a una concentración de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 25 $\mu\text{g/ml}$ o menos en

presencia de GAS6 (por ejemplo, en el que GAS6 está a una concentración de aproximadamente 1 µg/ml). -----

[0071] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno no exhibe actividad agonista, por ejemplo, a una concentración de hasta aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 25 µg/ml, en el ausencia de GAS6. -----

[0072] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno inhibe la captación inducida por GAS6 de liposomas que contienen fosfatidilserina, por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 4 o 6 µg/ml o menos, en células MDA-MB-468-AXL que expresan de forma estable AXL exógena. -----

[0073] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno inhibe el crecimiento tumoral in vivo, por ejemplo, a una concentración de aproximadamente 10 mg/kg o 50 mg/kg. -----

[0074] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno inhibe la unión de GAS6 a AXL humano. -----

[0075] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno reconoce un epítipo de AXL humano diferente al de 10G5 y/o YW327.6S2. -----

[0076] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-

AXL o la porción de unión al antígeno no se une al AXL de ratón. -----

[0077] En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno se une al dominio Ig1 del AXL humano. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno se une al dominio Ig2 del AXL humano. -----

[0078] La presente descripción también contempla un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno descrita en el presente documento con cualquier combinación de las propiedades anteriores. -----

[0079] En algunas formas de realización, un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno descrita en este documento tiene al menos una (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o las 9) de las siguientes propiedades: -----

- a) se une al AXL humano con una KD de 3×10^{-8} M o menos; ---
- b) se une a cynomolgus AXL con una KD de 8×10^{-8} M o menos;
- c) no se une al ratón AXL;-----
- d) se une al dominio Ig1 o Ig2 del AXL humano;-----
- e) inhibe la unión de GAS6 a AXL humano;-----
- f) inhibe la proliferación de células H1299 in vitro en presencia de GAS6 (por ejemplo, en el que el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno está a una concentración de 25 µg/ml o menos y el GAS6 está a una concentración de 1 µg/mL);-----

- g) no exhibe actividad agonista en ausencia de GAS6 (por ejemplo, a una concentración de hasta 25 µg/mL);-----
- h) inhibe la captación inducida por GAS6 de liposomas que contienen fosfatidilserina en células MDA-MB-468-AXL que expresan de forma estable AXL exógena (por ejemplo, a una concentración de 6 µg/ml o menos); y-----
- i) inhibe el crecimiento tumoral in vivo (por ejemplo, a una concentración de 10 mg/kg o 50 mg/kg).-----

En determinadas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene al menos las propiedades a)-i). En determinadas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene al menos las propiedades a)-e) y g)-i). En determinadas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene al menos las propiedades a), b), e), g) y h). En determinadas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene al menos las propiedades a)-e), g) y h). En determinadas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno tiene al menos las propiedades a)-e), g) e i).

[0080] En algunas formas de realización, un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno descrita en el presente documento puede inhibir el crecimiento tumoral y/o inducir la regresión del crecimiento tumoral in vivo. En algunas formas de realización, un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión

a antígeno descrita en el presente documento puede ralentizar o revertir la metástasis en un paciente con cáncer. En algunas formas de realización, un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno descrita en el presente documento puede prolongar la supervivencia de un paciente con cáncer. También se contempla cualquier combinación de las propiedades anteriores. -----

[0081] En determinadas formas de realización, un anticuerpo o una porción de unión a antígeno de este de la presente descripción puede ser parte de una molécula de inmunoadhesina más grande, formada por asociación covalente o no covalente del anticuerpo o porción de anticuerpo con una o más de otras proteínas o péptidos. Ejemplos de tales moléculas de inmunoadhesina incluyen el uso de la región central de estreptavidina para hacer una molécula scFv tetramérica (Kipriyanov et al., Human Antibodies and Hybridomas 6: 93-101 (1995)) y el uso de un residuo de cisteína, un péptido marcador y una etiqueta de polihistidina C-terminal para producir moléculas scFv bivalentes y biotiniladas (Kipriyanov et al., Mol. Immunol. 31: 1047-1058 (1994)). Otros ejemplos incluyen cuando una o más CDR de un anticuerpo se incorporan en una molécula de forma covalente o no covalente para convertirla en una inmunoadhesina que se une específicamente a un antígeno de interés. En tales formas de realización, la(s) CDR(s) pueden incorporarse como parte de una cadena

polipeptídica más grande, pueden unirse covalentemente a otra cadena polipeptídica o pueden incorporarse no covalentemente.

[0082] En otro aspecto, se puede preparar un anticuerpo de fusión o inmunoadhesina que comprenda todo o una parte de un anticuerpo anti-AXL de la presente descripción unido a otro polipéptido. En determinadas formas de realización, solo los dominios variables del anticuerpo anti-AXL están unidos al polipéptido. En determinadas formas de realización, el dominio VH de un anticuerpo anti-AXL está unido a un primer polipéptido, mientras que el dominio VL de un anticuerpo anti-AXL está unido a un segundo polipéptido que se asocia con el primer polipéptido de una manera tal que VH y Los dominios VL pueden interactuar entre sí para formar un sitio de unión al antígeno. En algunas formas de realización, el dominio VH se separa del dominio VL mediante un enlazador de modo que los dominios VH y VL pueden interactuar entre sí (por ejemplo, anticuerpos monocatenarios). El anticuerpo VH-enlazador-VL se une luego al polipéptido de interés. Además, se pueden crear anticuerpos de fusión en los que dos (o más) anticuerpos monocatenarios se unen entre sí. Esto es útil si se desea crear un anticuerpo divalente o polivalente en una única cadena polipeptídica, o si se desea crear un anticuerpo biespecífico. -----

[0083] Para crear un anticuerpo de cadena única (scFv), los

fragmentos de ADN que codifican VH y VL se unen operativamente a otro fragmento que codifica un enlazador flexible, por ejemplo, que codifica la secuencia de aminoácidos (Gly4 Ser) 3 (SEQ ID NO: 64), de modo que las secuencias VH y VL pueden expresarse como una proteína de cadena sencilla contigua, con los dominios VL y VH unidos por el enlazador flexible. Véase, por ejemplo, Bird et al., *Science* 242: 423-426 (1988); Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5879-5883 (1988); y McCafferty et al., *Nature* 348: 552-554 (1990). El anticuerpo monocatenario puede ser monovalente, si solo se utilizan un único VH y VL; bivalente, si se utilizan dos VH y VL; o polivalente, si se utilizan más de dos VH y VL. Pueden generarse anticuerpos biespecíficos o polivalentes que se unan específicamente a AXL humano y a otra molécula, por ejemplo. -----

[0084] En otras formas de realización, se pueden preparar otros anticuerpos modificados usando moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos anti-AXL. Por ejemplo, "cuerpos kappa" (Ill et al., *Protein Eng.* 10: 949-57 (1997)), "minicuerpos" (Martin et al., *EMBO J.* 13: 5303-9 (1994)), "diacuerpos" (Holliger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)), o "Janusinas" (Traunecker et al., *EMBO J.* 10:3655-3659 (1991) and Traunecker et al., *Int. J. Cancer* (Suppl.) 7:51-52 (1992)) puede prepararse usando técnicas de biología molecular estándar siguiendo las enseñanzas de la

memoria descriptiva. -----

[0085] Un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de la presente descripción puede derivatizarse o unirse a otra molécula (por ejemplo, otro péptido o proteína). En general, los anticuerpos o porciones de los mismos se derivatizan de manera que la unión de AXL no se vea afectada adversamente por la derivatización o marcaje. Por consiguiente, se pretende que los anticuerpos y las porciones de anticuerpos de la presente descripción incluyan formas tanto intactas como modificadas de los anticuerpos anti-AXL humanos descritos en la presente. Por ejemplo, un anticuerpo o una porción de anticuerpo de la presente descripción se puede unir funcionalmente (mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a una o más de otras entidades moleculares, como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o un diacuerpo), un agente de detección, un agente farmacéutico y/o una proteína o péptido que puede mediar en la asociación del anticuerpo o porción de anticuerpo con otra molécula (tal como una región central de estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).

[0086] Un tipo de anticuerpo derivatizado se produce reticulando dos o más anticuerpos (del mismo tipo o de diferentes tipos, por ejemplo, para crear anticuerpos biespecíficos). Los reticulantes adecuados incluyen aquellos

que son heterobifuncionales, que tienen dos grupos claramente reactivos separados por un espaciador apropiado (por ejemplo, éster de maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida) u homobifuncionales (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo). Tales enlazadores están disponibles, por ejemplo, en Pierce Chemical Company, Rockford, IL. -----

[0087] Un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno también puede derivatizarse con un grupo químico tal como polietilenglicol (PEG), un grupo metilo o etilo, o un grupo carbohidrato. Estos grupos pueden ser útiles para mejorar las características biológicas del anticuerpo, por ejemplo, para aumentar la vida media en suero. -----

[0088] También se puede marcar un anticuerpo o una porción de unión a antígeno según la presente descripción. Como se usa en el presente documento, los términos "marca" o "marcado" se refieren a la incorporación de otra molécula en el anticuerpo. En algunas formas de realización, el marcador es un marcador detectable, por ejemplo, incorporación de un aminoácido radiomarcado o unión a un polipéptido de restos biotinilo que pueden detectarse mediante avidina marcada (por ejemplo, estreptavidina que contiene un marcador fluorescente o actividad enzimática que puede detectarse mediante métodos ópticos o colorimétricos). En algunas formas de realización, el marcador o marcador puede ser terapéutico, por ejemplo, un conjugado de fármaco o una toxina. En la técnica se conocen

y pueden usarse varios métodos de etiquetado de polipéptidos y glicoproteínas. Los ejemplos de marcadores para polipéptidos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: radioisótopos o radionúclidos (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), marcadores fluorescentes (por ejemplo, FITC, rodamina, fósforos de lantánidos), marcadores enzimáticos (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, β galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina), marcadores quimioluminiscentes, grupos biotinilo, epítomos de polipéptidos predeterminados reconocidos por un informador secundario (por ejemplo, secuencias de pares de cremalleras de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión, etiquetas de epítomo), agentes magnéticos como quelatos de gadolinio, toxinas como la toxina de tos ferina, taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorrubicina antracina diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol y puromicina y análogos u homólogos del mismo. En algunas formas de realización, las etiquetas se unen mediante brazos espaciadores de diversas longitudes para reducir el impedimento estérico potencial. -----

[0089] En determinadas formas de realización, los anticuerpos

de la presente descripción pueden estar presentes en una forma neutra (incluidas las formas de ion híbrido) o como una especie cargada positiva o negativamente. En algunas formas de realización, los anticuerpos pueden formar complejos con un contraión para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Composiciones de anticuerpos anti-AXL-----

[0090] La presente descripción también proporciona una terapia de combinación (por ejemplo, una composición) que comprende uno, dos, tres, cuatro o más de los anticuerpos anti-AXL o porciones de unión a antígeno de los mismos descritos en el presente documento. En determinadas formas de realización, la terapia de combinación (por ejemplo, composición) comprende dos de los anticuerpos anti-AXL o porciones de unión al antígeno. La terapia de combinación puede tomar la forma de, por ejemplo, un método de tratamiento que usa dichos anticuerpos o partes de unión a antígeno o una composición farmacéutica que comprende dichos anticuerpos o partes de unión a antígeno. -----

[0091] En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona una composición que comprende un primer anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este y un segundo anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, en donde el primer y segundo anticuerpos son: -----

- anticuerpos 23203_1 y 23203_2, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_1 y 23203_3, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_1 y 23203_4, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_1 y 22995, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_1 y 22883, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_2 y 23203_3, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_2 y 23203_4, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_2 y 22995, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_2 y 22883, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_3 y 23203_4, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_3 y 22995, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_3 y 22883, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_4 y 22995, respectivamente;-----
- anticuerpos 23203_4 y 22883, respectivamente; o-----
- anticuerpos 22995 y 22883, respectivamente.-----

[0092] En algunas formas de realización, la composición comprende anticuerpos o porciones de unión a antígeno de los mismos que se unen al mismo epítipo que, o compiten por unirse con, dichos primeros y segundos anticuerpos. -----

[0093] En algunas formas de realización, la composición comprende un anticuerpo o una porción de unión a antígeno de este que comprende las secuencias de aminoácidos H-CDR1-3 y L-CDR1-3 de dicho primer anticuerpo, y un anticuerpo o una porción de unión a antígeno de este que comprende las secuencias de aminoácidos H-CDR1-3 y L-CDR1-3 de dicho segundo

anticuerpo. -----

[0094] En algunas formas de realización, la composición comprende un anticuerpo o una porción de unión a antígeno de este que comprende una VH y una VL con secuencias de aminoácidos que son al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a las secuencias de aminoácidos VH y VL, respectivamente, de dicho primer anticuerpo, y un anticuerpo o una porción de unión a antígeno de este que comprende una VH y VL con secuencias de aminoácidos que son al menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idénticas a las secuencias de aminoácidos VH y VL, respectivamente, de dicho segundo anticuerpo. -----

[0095] En algunas formas de realización, la composición comprende un anticuerpo o una porción de unión a antígeno de este que comprende las secuencias de aminoácidos VH y VL de dicho primer anticuerpo, y un anticuerpo o una porción de unión a antígeno de este que comprende las secuencias de aminoácidos VH y VL de dicho segundo anticuerpo. -----

[0096] En algunas formas de realización, la composición comprende un anticuerpo o una porción de unión a antígeno de este que comprende las secuencias de aminoácidos de HC y LC de dicho primer anticuerpo, y un anticuerpo o una porción de unión a antígeno de este que comprende las secuencias de aminoácidos de HC y LC de dicho segundo anticuerpo. ---

[0097] En determinadas formas de realización, dicha composición puede comprender uno, dos o más anticuerpos o porciones de unión a antígeno de los mismos seleccionados del grupo que consiste en: -----

- a) un anticuerpo que comprende H-CDR1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 5-7, 15-17, 25-27, 35-37, 45-47 o 55-57, respectivamente;-----
- b) un anticuerpo cuya VH es al menos un 90% idéntica en secuencia a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 o 53;-----
- c) un anticuerpo cuya VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43 o 53;-----
- d) un anticuerpo cuya HC comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 y 61, 13 y 61, 23 y 61, 33 y 61, 43 y 61, o 53 y 61;-----
- e) un anticuerpo que comprende L-CDR1-3 que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 8-10, 18-20, 28-30, 38-40, 48-50 o 58-60, respectivamente;-----
- f) un anticuerpo cuya VL es al menos un 90% idéntica en secuencia a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 o 54;-----
- g) un anticuerpo cuya VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, 14, 24, 34, 44 o 54;-----
- h) un anticuerpo cuya LC comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 4 y 62, 14 y 62, 24 y 62,

- 34 y 62, 44 y 62, o 54 y 62;-----
- i) un anticuerpo cuyo H-CDR1-3 y L-CDR1-3 comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 5-10, 15-20, 25-30, 35-40, 45-50 o 55-60, respectivamente;-----
 - j) un anticuerpo que comprende VH y VL que comprenden secuencias de aminoácidos idénticas al menos en un 90% a las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 y 4, 13 y 14, 23 y 24, 33 y 34, 43 y 44, o 53 y 54, respectivamente;-----
 - k) un anticuerpo que comprende VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 y 4, 13 y 14, 23 y 24, 33 y 34, 43 y 44, o 53 y 54, respectivamente; y-----
 - l) un anticuerpo que comprende HC y LC que comprende las secuencias de aminoácidos de 3 y 61, y 4 y 62; 13 y 61, y 14 y 62; 23 y 61, y 24 y 62; 33 y 61, y 34 y 62; 43 y 61, 44 y 62; o 53 y 61, y 54 y 62; respectivamente.----

[0098] En algunas formas de realización, una composición de anticuerpo anti-AXL descrita en el presente documento puede inhibir el crecimiento tumoral y/o inducir la regresión del crecimiento tumoral in vivo. En algunas formas de realización, una composición de anticuerpo anti-AXL descrita en el presente documento puede prolongar la supervivencia de un paciente con cáncer. -----

[0099] La presente descripción también proporciona un método

para producir una composición de anticuerpo anti-AXL descrita en el presente documento, que comprende proporcionar un primer anticuerpo anti-AXL o porción de unión a antígeno y un segundo anticuerpo anti-AXL o porción de unión a antígeno, y mezclar el dos anticuerpos o porciones. -----

Moléculas de unión biespecíficas-----

[0100] La presente descripción también proporciona una molécula de unión biespecífica que tiene la especificidad de unión (por ejemplo, que comprende las porciones de unión al antígeno, como las seis CDR o las VH y VL) de un anticuerpo anti-AXL descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, la molécula de unión biespecífica tiene además la especificidad de unión de otro anticuerpo anti-AXL distinto (por ejemplo, otro anticuerpo anti-AXL descrito en este documento) o un anticuerpo que se dirige a una proteína diferente, como un antígeno canceroso u otra molécula de superficie celular cuya actividad media en una enfermedad como el cáncer. Dichas moléculas de unión biespecíficas se conocen en la técnica, y en otra parte del presente documento se dan ejemplos de diferentes tipos de moléculas de unión biespecíficas. -----

Moléculas y vectores de ácidos nucleicos-----

[0101] La presente descripción también proporciona moléculas de ácido nucleico y secuencias que codifican anticuerpos anti-AXL o partes de los mismos que se unen a antígenos descritas

en el presente documento. En algunas formas de realización, diferentes moléculas de ácido nucleico codifican las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno. En otras formas de realización, la misma molécula de ácido nucleico codifica las secuencias de aminoácidos de cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno. -----

[0102] Una referencia a una secuencia de nucleótidos abarca su complemento a menos que se especifique lo contrario. Por tanto, debe entenderse que una referencia a un ácido nucleico que tiene una secuencia particular engloba su hebra complementaria, con su secuencia complementaria. El término "polinucleótido" como se hace referencia en este documento significa una forma polimérica de nucleótidos de al menos 10 bases de longitud, ya sean ribonucleótidos o desoxinucleótidos o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido. El término incluye formas monocatenarias y bicatenarias. -----

[0103] En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada o una porción de unión a antígeno de esta, o una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de esta, o ambos, de un anticuerpo

anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este descrito en este documento. -----

[0104] La presente descripción también proporciona secuencias de nucleótidos que son al menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idénticas a una o más secuencias de nucleótidos enumeradas en este documento, por ejemplo, a una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 1, 2, 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 42, 51 y 52, o a una secuencia de nucleótidos que codifica un aminoácido secuencia seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 3, 4, 13, 14, 23, 24, 33, 34, 43, 44, 53 y 54. La expresión "porcentaje de identidad de secuencia" en el contexto de secuencias de ácido nucleico se refiere a los residuos en dos secuencias que son iguales cuando se alinean para una correspondencia máxima. La longitud de la comparación de identidad de secuencia puede ser sobre un tramo de al menos aproximadamente nueve nucleótidos, generalmente al menos aproximadamente 18 nucleótidos, más generalmente al menos aproximadamente 24 nucleótidos, típicamente al menos aproximadamente 28 nucleótidos, más típicamente al menos aproximadamente 32 nucleótidos, y preferiblemente al menos aproximadamente 36, 48 o más nucleótidos. Hay varios algoritmos diferentes conocidos en la técnica que pueden usarse para medir la identidad de la secuencia de nucleótidos. Por ejemplo, las secuencias de polinucleótidos se pueden

comparar usando FASTA, Gap o Bestfit, que son programas en Wisconsin Package Version 10.0, Genetics Computer Group (GCG), Madison, Wisconsin. FASTA, que incluye, por ejemplo, los programas FASTA2 y FASTA3, proporciona alineaciones y porcentaje de identidad de secuencia de las regiones de mejor superposición entre las secuencias de consulta y búsqueda (véase, por ejemplo, Pearson, Methods Enzymol. 183: 63-98 (1990); Pearson, Methods Mol. Biol. 132: 185-219 (2000); Pearson, Methods Enzymol. 266: 227-258 (1996); y Pearson, J. Mol. Biol. 276: 71-84 (1998); incorporado aquí como referencia). A menos que se especifique lo contrario, se utilizan los parámetros predeterminados para un programa o algoritmo en particular. Por ejemplo, el porcentaje de identidad de secuencia entre secuencias de ácido nucleico se puede determinar usando FASTA con sus parámetros predeterminados (un tamaño de palabra de 6 y el factor NOPAM para la matriz de puntuación) o usando Gap con sus parámetros predeterminados como se proporciona en GCG Versión 6.1, incorporada en este documento por referencia. -----

[0105] En algunas formas de realización, la presente descripción proporciona una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 1, 2, 11, 12, 21, 22, 31, 32, 41, 42, 51 y 52. En determinadas formas de realización, la molécula de ácido nucleico comprende las secuencias de

nucleótidos de las SEQ ID NO: 1 y 2, 11 y 12, 21 y 22, 31 y 32, 41 y 42, o 51 y 52. -----

[0106] En cualquiera de las formas de realización anteriores, las moléculas de ácido nucleico pueden aislarse. Las moléculas de ácido nucleico denominadas en el presente documento "aisladas" o "purificadas" son ácidos nucleicos que (1) se han separado de los ácidos nucleicos del ADN genómico o del ARN celular de su fuente de origen; y/o (2) no ocurren en la naturaleza. -----

[0107] En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un vector adecuado para expresar una o ambas de las cadenas de un anticuerpo o parte de unión a antígeno de este como se describe en el presente documento. El término "vector", como se usa en este documento, significa una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que se ha unido. En algunas formas de realización, el vector es un plásmido, es decir, una pieza circular de ADN de doble hebra en la que se pueden ligar segmentos de ADN adicionales. Además, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los que están ligados operativamente. Dichos vectores se denominan en el presente documento "vectores de expresión recombinantes" (o simplemente, "vectores de expresión"). -----

[0108] La presente descripción proporciona vectores que comprenden moléculas de ácido nucleico que codifican la cadena

pesada, la cadena ligera o tanto la cadena pesada como la ligera de un anticuerpo anti-AXL como se describe en el presente documento o una porción de unión a antígeno de este. En determinadas formas de realización, un vector de la presente descripción comprende una molécula de ácido nucleico descrita en el presente documento. La presente descripción proporciona además vectores que comprenden moléculas de ácido nucleico que codifican proteínas de fusión, anticuerpos modificados, fragmentos de anticuerpos y sondas de los mismos. El vector puede comprender además una secuencia de control de la expresión.

[0109] La expresión “secuencia de control de la expresión”, como se usa en este documento, significa secuencias de polinucleótidos que son necesarias para efectuar la expresión y procesamiento de secuencias codificantes a las que están ligadas. Las secuencias de control de la expresión incluyen secuencias apropiadas de iniciación, terminación, promotoras y potenciadoras de la transcripción; señales de procesamiento de ARN eficientes tales como señales de empalme y poliadenilación; secuencias que estabilizan el ARNm citoplásmico; secuencias que mejoran la eficacia de la traducción (es decir, secuencia consenso de Kozak); secuencias que mejoran la estabilidad de las proteínas; y cuando se desee, secuencias que potencian la secreción de proteínas. La naturaleza de tales secuencias de control

difiere según el organismo huésped; en procariotas, tales secuencias de control generalmente incluyen promotor, sitio de unión ribosomal y secuencia de terminación de la transcripción; en eucariotas, generalmente, tales secuencias de control incluyen promotores y secuencias de terminación de la transcripción. La expresión "secuencias de control" pretende incluir, como mínimo, todos los componentes cuya presencia es esencial para la expresión y el procesamiento, y también puede incluir componentes adicionales cuya presencia es ventajosa, por ejemplo, secuencias líder y secuencias asociadas de fusión. -----

[0110] En algunas formas de realización, una molécula de ácido nucleico como se describe en este documento comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio VH de un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno como se describe en el presente documento unido en marco a una secuencia de nucleótidos que codifica una región constante de cadena pesada de cualquier fuente. De manera similar, una molécula de ácido nucleico como se describe en el presente documento puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio VL de un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno como se describe en el presente documento unido en marco a una secuencia de nucleótidos que codifica una región constante de cadena ligera de cualquier fuente.

[0111] En un aspecto adicional de la presente descripción, las moléculas de ácido nucleico que codifican VH y/o VL pueden “convertirse” en genes de anticuerpos de longitud completa. En algunas formas de realización, las moléculas de ácido nucleico que codifican los dominios VH o VL se convierten en genes de anticuerpos de longitud completa mediante la inserción en un vector de expresión que ya codifica las regiones de constante de cadena pesada (CH) o constante de cadena ligera (CL), respectivamente, de modo que la VH el segmento está operativamente enlazado al segmento o segmentos CH dentro del vector, y/o el segmento VL está operativamente enlazado al segmento CL dentro del vector. En otro aspecto, las moléculas de ácido nucleico que codifican los dominios VH y/o VL se convierten en genes de anticuerpos de longitud completa uniendo, por ejemplo, ligando, una molécula de ácido nucleico que codifica un dominio VH y/o VL a una molécula de ácido nucleico que codifica un CH y/o región CL usando técnicas de biología molecular estándar. Las moléculas de ácido nucleico que codifican las cadenas ligeras y/o pesadas de longitud completa se pueden expresar a partir de una célula en la que se han introducido y se puede aislar el anticuerpo anti-AXL.

[0112] En algunas formas de realización, la región o regiones marco se mutan de modo que la región o regiones marco resultantes tengan la secuencia de aminoácidos del gen de la

línea germinal correspondiente. Se puede realizar una mutación en una región marco o región constante, por ejemplo, para aumentar la vida media del anticuerpo anti-AXL. Véase, por ejemplo, la publicación PCT WO 00/09560. También se puede realizar una mutación en una región marco o región constante para alterar la inmunogenicidad del anticuerpo y/o para proporcionar un sitio para la unión covalente o no covalente a otra molécula. Según la presente descripción, un anticuerpo puede tener mutaciones en una o más de las CDR o regiones marco del dominio variable o en la región constante. -

Células huésped y métodos de producción de anticuerpos y composición de anticuerpos-----

[0113] La presente descripción también proporciona métodos para producir las composiciones de anticuerpos y anticuerpos y porciones de unión a antígenos de los mismos descritos en el presente documento. En algunas formas de realización, la presente descripción se refiere a un método para producir un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno como se describe en este documento, que comprende proporcionar una célula huésped (por ejemplo, una célula huésped recombinante) que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada o una su porción de unión a antígeno, y una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de la misma, de un anticuerpo

anti-AXL o porción de unión a antígeno descrita en el presente documento; cultivar dicha célula huésped en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo o la porción de unión al antígeno; y aislar el anticuerpo o la porción de unión al antígeno resultante. Los anticuerpos o porciones de unión a antígeno producidos por tal expresión en tales células huésped recombinantes se denominan en el presente documento anticuerpos "recombinantes" o porciones de unión a antígeno. La presente descripción también proporciona células progenitoras de tales células huésped y anticuerpos o porciones de unión a antígeno producidas por ellas. -----

[0114] La expresión "célula huésped recombinante" (o simplemente "célula huésped"), como se usa en el presente documento, significa una célula en la que se ha introducido un vector de expresión recombinante. Por definición, una célula huésped recombinante no se encuentra en la naturaleza. La presente descripción proporciona células huésped que pueden comprender, por ejemplo, un vector como se describe en el presente documento. La presente descripción también proporciona células huésped que comprenden, por ejemplo, una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada o una porción de unión a antígeno de esta, una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de esta, o ambas, de un anticuerpo anti-AXL o porción de unión a antígeno de este descrito en el presente

documento. Debe entenderse que "célula huésped recombinante" y "célula huésped" significan no sólo la célula sujeto particular sino también la progenie de dicha célula. Debido a que pueden ocurrir ciertas modificaciones en las generaciones sucesivas debido a mutaciones o influencias ambientales, dicha progenie puede no ser, de hecho, idéntica a la célula madre, pero todavía está incluida dentro del alcance del término "célula huésped" como se usa en este documento. -----

[0115] Las moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos anti-AXL y sus porciones de unión a antígeno y los vectores que comprenden estas moléculas de ácido nucleico pueden usarse para la transfección de una célula huésped de mamífero, vegetal, bacteriana o de levadura adecuada. La transformación puede realizarse mediante cualquier método conocido para introducir polinucleótidos en una célula huésped. Los métodos para la introducción de polinucleótidos heterólogos en células de mamíferos son bien conocidos en la técnica e incluyen transfección mediada por dextrano, precipitación con fosfato cálcico, transfección mediada por polibreno, fusión de protoplastos, electroporación, encapsulación del polinucleótido en liposomas y microinyección directa del ADN en núcleos. Además, las moléculas de ácido nucleico pueden introducirse en células de mamíferos mediante vectores virales. -----

[0116] Es probable que los anticuerpos expresados por diferentes líneas celulares o en animales transgénicos tengan diferentes patrones de glicosilación entre sí. Sin embargo, todos los anticuerpos codificados por las moléculas de ácido nucleico proporcionadas en este documento, o que comprenden las secuencias de aminoácidos proporcionadas en el presente documento, son parte de la presente descripción, independientemente del estado de glicosilación de los anticuerpos y, de manera más general, independientemente de la presencia o ausencia de pos- modificación (es) de traducción. -----

Composiciones farmacéuticas-----

[0117] Otro aspecto de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo (o como el único ingrediente activo) un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, composición de anticuerpo o molécula de unión biespecífica de la presente descripción. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas están destinadas a mejorar, prevenir y/o tratar el cáncer, por ejemplo, un cáncer descrito en el presente documento. En determinadas formas de realización, el cáncer se encuentra en un tejido como piel, pulmón, intestino, colon, ovario, cerebro, próstata, riñón,

tejidos blandos, sistema hematopoyético, cabeza y cuello, hígado, hueso, vejiga, mama, estómago, útero, cuello uterino y páncreas. En determinadas formas de realización, el cáncer es melanoma, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma peritoneal primario, cáncer de endometrio, carcinoma urotelial, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, cáncer de recto, cáncer de próstata, mesotelioma, carcinoma de células escamosas, sarcoma, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica pequeña, síndrome mielodisplásico, o linfoma de Hodgkin. -----

[0118] Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción comprenderán uno o más anticuerpos anti-AXL, porciones de unión a antígeno, composiciones de anticuerpos o moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción, por ejemplo, uno o dos anticuerpos anti-AXL, antígeno-porciones de unión, o moléculas de unión biespecíficas. En algunas formas de realización, la composición comprende un único anticuerpo anti-AXL de la presente descripción o una porción de unión a antígeno de este. En otro aspecto, la composición comprende dos anticuerpos anti-AXL distintos de

la presente descripción o partes de los mismos que se unen a antígenos. -----

[0119] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede comprender al menos un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este de la presente descripción, por ejemplo, un anticuerpo o porción anti-AXL, y uno o más anticuerpos adicionales que se dirigen a uno o más receptores de superficie celular más relevantes, por ejemplo, uno o más receptores relevantes para el cáncer.----

[0120] Generalmente, los anticuerpos, las porciones de unión a antígeno y las moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción son adecuadas para administrarse como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se describe a continuación. -----

[0121] El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la presente descripción. La elección del excipiente o excipientes dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación. Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y

antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares que sean fisiológicamente compatibles. Algunos ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables son agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y similares, así como combinaciones de ellos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. Ejemplos adicionales de sustancias farmacéuticamente aceptables son agentes humectantes o cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que mejoran la vida útil o la eficacia del anticuerpo.

[0122] Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a edición (Mack Publishing Company, 1995). Las composiciones farmacéuticas se fabrican preferiblemente en condiciones GMP (buenas prácticas de fabricación). -----

[0123] Una composición farmacéutica de la presente descripción puede prepararse, empaquetarse o venderse a granel, como una dosis unitaria única o como una pluralidad

de dosis unitarias únicas. Como se usa en este documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto o una fracción conveniente de tal dosis tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de tal dosis. -----

[0124] Las formulaciones de una composición farmacéutica adecuada para la administración parenteral comprenden típicamente el ingrediente activo combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril o solución salina isotónica estéril. Dichas formulaciones pueden prepararse, empaquetarse o venderse en una forma adecuada para la administración en bolo o para la administración continua. Las formulaciones inyectables se pueden preparar, envasar o vender en forma de dosificación unitaria, como en ampollas o en recipientes multidosis que contienen un conservante. Las formulaciones para administración parenteral incluyen, pero no se limitan a suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, pastas y similares. Dichas formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a agentes de suspensión, estabilizantes o dispersantes. En algunas formas de realización de una formulación para administración

parenteral, el ingrediente activo se proporciona en forma seca (es decir, en polvo o granular) para la reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida. Las formulaciones parenterales también incluyen soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como forma seca para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos. Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación se pueden tamponar adecuadamente, si se desea. Otras formulaciones de administración parenteral que son útiles incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina o en una preparación liposomal.-----

Usos terapéuticos de anticuerpos y composiciones de la presente descripción-----

[0125] En algunas formas de realización, los anticuerpos anti-AXL y sus porciones de unión a antígeno, las composiciones de anticuerpos anti-AXL y las moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción son para uso en el

tratamiento del cáncer, por ejemplo, un cáncer AXL positivo. El cáncer puede estar en uno o más tejidos como piel, pulmón, intestino, colon, ovario, cerebro, próstata, riñón, tejidos blandos, sistema hematopoyético, cabeza y cuello, hígado, hueso, vejiga, mama, estómago, útero, cuello uterino y páncreas.-----

[0126] En algunas formas de realización, los cánceres tratados con anticuerpos anti-AXL, porciones de unión a antígeno, composiciones y moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción pueden incluir, por ejemplo, melanoma (por ejemplo, melanoma avanzado o metastásico), piel basal cáncer de células, glioblastoma, glioma, gliosarcoma, astrocitoma, meningioma, neuroblastoma, cáncer de la corteza suprarrenal, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral, cáncer de glándulas salivales, cáncer nasofaríngeo, cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células escamosas), cáncer de esófago, cáncer de la unión gastroesofágica, cáncer gástrico, cáncer gastrointestinal, cáncer peritoneal primario, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer de vías biliares, cáncer de colon, cáncer de recto, carcinoma colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de trompas de Falopio, cáncer de vejiga, cáncer del tracto urinario superior, cáncer urotelial, carcinoma de

células renales, cáncer de riñón, cáncer genitourinario, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, fibrosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer de apéndice, cáncer de células de Merkel avanzado, mieloma múltiple, sarcomas, coriocarcinoma, eritroleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia aguda monocítica leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia de mastocitos, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular asociado a HT, leucemia/linfoma de células T, mesotelioma y tumores sólidos. El cáncer puede estar, por ejemplo, en una etapa temprana, intermedia, tardía, localmente avanzada o metastásica, y puede recaer o ser refractario a otras terapias (por ejemplo, otras terapias anti-AXL) o puede no haber una terapia estándar disponible. -----

[0127] En algunas formas de realización, los cánceres tratados con los anticuerpos anti-AXL, las porciones de unión al antígeno, las composiciones y/o las moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción pueden incluir, por ejemplo, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo),

cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma peritoneal primario, cáncer de endometrio, carcinoma urotelial, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, mesotelioma, carcinoma de células escamosas, sarcoma, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica pequeña, síndrome mielodisplásico y/o linfoma de Hodgkin.-----

[0128] “Tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a un método para aliviar o abrogar un trastorno biológico y/o al menos uno de sus síntomas acompañantes. Como se usa en el presente documento, “aliviar” una enfermedad, trastorno o afección significa reducir la gravedad y/o la frecuencia de aparición de los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección. Además, las referencias en el presente documento a “tratamiento” incluyen referencias a tratamientos curativos, paliativos y profilácticos.-----

[0129] “Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del agente terapéutico que se administra que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico contra el cáncer puede, por ejemplo, provocar un retraso en el crecimiento del tumor, reducción del tumor, aumento de la supervivencia, eliminación de células

cancerosas, progresión de la enfermedad lentificada o disminuida, reversión de la metástasis u otros criterios de valoración clínicos deseados por los profesionales sanitarios.-----

[0130] Los anticuerpos anti-AXL o porciones de unión a antígeno de los mismos, composiciones de anticuerpos o moléculas de unión biespecíficas descritas en el presente documento pueden administrarse solos o en combinación con uno o más fármacos o anticuerpos (o como cualquier combinación de ellos). Por tanto, las composiciones farmacéuticas, los métodos y los usos descritos en el presente documento también abarcan formas de realización de combinaciones (coadministración) con otros agentes activos, como se detalla a continuación.-----

[0131] Como se usa en el presente documento, los términos "coadministración", "coadministrado" y "en combinación con", se refieren a los anticuerpos anti-AXL y sus porciones de unión a antígeno, composiciones de anticuerpos y moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción con uno o más de otros agentes terapéuticos, pretende significar y se refiere e incluye lo siguiente: -----

a) administración simultánea de tal combinación de anticuerpo/porción de unión a antígeno/composición de anticuerpo/molécula de unión biespecífica de la presente descripción y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que

necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una sola forma de dosificación que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

b) administración sustancialmente simultánea de tal combinación de anticuerpo/porción de unión a antígeno/composición de anticuerpo/molécula de unión biespecífica de la presente descripción y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan aparte de cada otros en formas de dosificación separadas que son tomadas sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, después de lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,-----

c) administración secuencial de tal combinación de anticuerpo/porción de unión a antígeno/composición de anticuerpo/molécula de unión biespecífica de la presente descripción y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados unos de otros en formas de dosificación separadas que son tomadas en momentos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, después de lo cual dichos componentes se liberan en momentos sustancialmente diferentes a dicho paciente; y-----

d) administración secuencial de tal combinación de anticuerpo/porción de unión a antígeno/composición de anticuerpo/molécula de unión biespecífica de la presente descripción y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una sola forma de dosificación que libera dichos componentes de manera controlada después de lo cual se liberan de manera concurrente, consecutiva y/o superpuesta en el mismo y/o diferentes momentos a dicho paciente, donde cada parte puede administrarse por la misma vía o por una diferente.---

[0132] Los anticuerpos anti-AXL o porciones de unión a antígeno de los mismos, composiciones de anticuerpos o moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción pueden administrarse sin tratamientos terapéuticos adicionales, es decir, como una terapia independiente (monoterapia). Alternativamente, el tratamiento con los anticuerpos anti-AXL o sus porciones de unión a antígeno, composiciones de anticuerpos o moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción puede incluir al menos un tratamiento terapéutico adicional (terapia de combinación), por ejemplo, un agente inmunoestimulador, un agente anticáncer (por ejemplo, un agente quimioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiangiogénico o un inhibidor de tirosina quinasa) o una vacuna (por ejemplo, una vacuna contra el tumor). -----

[0133] En algunos aspectos, el anticuerpo o la parte de unión a antígeno de este, la composición de anticuerpo o la molécula de unión biespecífica pueden coadministrarse o formularse con otra medicación/fármaco para el tratamiento del cáncer. El tratamiento terapéutico adicional puede comprender, por ejemplo, un agente inmunoestimulador, una vacuna, un agente quimioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiangiogénico, un inhibidor de tirosina quinasa y/o radioterapia. En algunas formas de realización, el tratamiento terapéutico adicional puede comprender un anticuerpo anticáncer diferente.-----

[0134] Artículos farmacéuticos que comprenden un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, composición de anticuerpo o molécula de unión biespecífica descrita en este documento y al menos otro agente (por ejemplo, un agente quimioterapéutico, antineoplásico o antiangiogénico) se puede utilizar como un tratamiento de combinación para la administración simultánea, separada o sucesiva en la terapia del cáncer. El otro agente puede ser cualquier agente adecuado para el tratamiento del cáncer particular en cuestión, por ejemplo, un agente seleccionado del grupo que consiste en agentes alquilantes, por ejemplo, derivados de platino tales como cisplatino, carboplatino y/u oxaliplatino; alcaloides vegetales, por ejemplo, paclitaxel, docetaxel y/o irinotecan; antibióticos antitumorales, por

ejemplo, doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, dactinomicina, bleomicina, actinomicina, luteomicina y/o mitomicina; inhibidores de topoisomerasa como topotecan; antimetabolitos, por ejemplo, fluorouracilo y/u otras fluoropirimidinas; FOLFOX; osimertinib; ciclofosfamida; antraciclina; dacarbazina; gemcitabina; o cualquier combinación de ellos. En algunas formas de realización, el anticuerpo anti-AXL o la porción de unión a antígeno de este, la composición de anticuerpo o la molécula de unión biespecífica descrita en el presente documento restablece la capacidad de respuesta al otro agente. -----

[0135] Un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, composición de anticuerpo o molécula de unión biespecífica de la presente descripción también se puede usar en combinación con otras terapias contra el cáncer, tales como vacunas, citoquinas, inhibidores de enzimas, compuestos inmunoestimuladores y terapias con células T. En el caso de una vacuna, puede ser, por ejemplo, una vacuna de proteína, péptido o ADN que contiene uno o más antígenos que son relevantes para el cáncer que se está tratando, o una vacuna que comprende células dendríticas junto con un antígeno. Las citoquinas adecuadas incluyen, por ejemplo, IL-2, IFN-gamma y GM-CSF. Un ejemplo de un tipo de inhibidor enzimático que tiene actividad anticancerígena es un inhibidor de la

indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO), por ejemplo, 1-metil-D-triptófano (1-D-MT). También se contempla la terapia adoptiva de células T, que se refiere a diversas técnicas de inmunoterapia que implican expandir o modificar las propias células T del paciente para reconocer y atacar sus tumores.

[0136] También se contempla que un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, composición de anticuerpo o molécula de unión biespecífica de la presente descripción se pueda usar en terapia adyuvante en relación con inhibidores de tirosina quinasa. Estas son moléculas sintéticas, principalmente derivadas de quinazolina, de bajo peso molecular que interactúan con el dominio de tirosina quinasa intracelular de los receptores e inhiben la fosforilación del receptor inducida por ligando, por ejemplo, compitiendo por el sitio de unión intracelular de Mg-ATP. En algunas formas de realización, el inhibidor de tirosina quinasa es un inhibidor de AXL.

[0137] En algunas formas de realización, el anticuerpo o la porción de unión a antígeno de este, la composición de anticuerpo o la molécula de unión biespecífica se pueden usar en combinación con un medicamento/fármaco que media la activación del sistema inmunológico, que incluye, entre otros, un agente que modula la expresión o actividad de A2AR, A1AR, A2BR, A3AR, ADA, ALP, BTLA, B7-H3, B7-H4, CTLA-4, CD27,

CD28, CD39, CD40, CD47, CD55, CD73, CD122, CD137, CD160, CGEN-15049, CHK1, CHK2, CTLA-3, CEACAM (por ejemplo, CEACAM-1 y/o CEACAM-5), EGFR, FLT3, FLT3L, GAL9, GITR, HVEM, LAG-3, LILRB1, LY108, LAIR1, ICOS, IDO, KIR, LAIR1, MET, NKG2A, PAP, PD-1/PD-L1/PD-L2, OX40, STING, TIGIT, TIM-3, TGFR-beta, TLR, TNFR2, VEGF, VEGFR, VISTA, LILRB2, CMTM6 y/o 2B4. En determinadas formas de realización, el agente es un inhibidor de molécula pequeña. En determinadas formas de realización, el agente es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno de este que se une a una de las moléculas anteriores. También se contempla que un anticuerpo anti-AXL o una parte de unión a antígeno de este, composición de anticuerpo o molécula de unión biespecífica de la presente descripción se pueda usar en combinación con una citoquina (p. Ej., IL-1, IL-2, IL -12, IL-15 o IL-21), un inhibidor de EGFR, un inhibidor de VEGF, etc. -----

[0138] La presente descripción también contempla el uso de secuencias (por ejemplo, las seis secuencias CDR o VH y VL) de un anticuerpo anti-AXL o porción de unión a antígeno descrita en el presente documento en la preparación de un receptor de antígeno quimérico, que puede ser para uso en tecnología CAR-T. -----

[0139] Se entiende que los anticuerpos y porciones de unión a antígeno de los mismos, composiciones de anticuerpos y moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción

pueden usarse en un método de tratamiento como se describe en este documento, pueden usarse en un tratamiento como se describe en este documento, y/o puede ser para su uso en la fabricación de un medicamento para un tratamiento como se describe en el presente documento. -----

Dosis y vía de administración-----

[0140] Los anticuerpos o porciones de unión a antígeno de los mismos, composiciones de anticuerpos o moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción pueden administrarse en una cantidad eficaz para el tratamiento de la afección en cuestión, es decir, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios para lograr el resultado deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar de acuerdo con factores tales como la afección particular que se está tratando, la edad, el sexo y el peso del paciente, y si los anticuerpos se administran como un tratamiento independiente o en combinación con uno o más tratamientos anticáncer adicionales. -----

[0141] Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de

unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación, como se usa en este documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los pacientes/sujetos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación de las formas de unidad de dosificación de la presente descripción está generalmente dictada y depende directamente de (a) las características únicas del agente terapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que se va a lograr, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de preparación un compuesto activo de este tipo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos. -----

[0142] Por tanto, el experto en la materia apreciaría, basándose en la descripción proporcionada en el presente documento, que la dosis y el régimen de dosificación se ajustan de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas terapéuticas. Es decir, se puede establecer fácilmente la dosis máxima tolerable y también se puede determinar la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente, así como los requisitos temporales para administrar cada agente para proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. Por consiguiente, aunque

en el presente documento se ejemplifican ciertos regímenes de dosis y administración, estos ejemplos no limitan en modo alguno la dosis y el régimen de administración que se pueden proporcionar a un paciente en la práctica de la presente descripción. -----

[0143] Debe observarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la afección a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de dosificación establecidos en este documento son solamente de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición incorporada. Además, el régimen de dosificación con las composiciones de la presente descripción puede basarse en una variedad de factores, que incluyen el tipo de enfermedad, la edad, el peso, el sexo, la afección médica del paciente, la gravedad de la afección, la vía de administración y el anticuerpo particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero se puede determinar de forma rutinaria utilizando métodos estándar. Por ejemplo, las dosis se pueden ajustar basándose en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden

incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por tanto, la presente descripción abarca el aumento de la dosis intrapaciente según lo determine el experto en la materia. La determinación de las dosis y regímenes apropiados es bien conocida en la técnica relevante y el experto en la materia entenderá que la abarca una vez que se proporcionen las enseñanzas descritas en este documento. -----

[0144] Se puede medir una cantidad eficaz para la terapia tumoral por su capacidad para estabilizar la progresión de la enfermedad y/o mejorar los síntomas en un paciente, y preferiblemente para revertir la progresión de la enfermedad, por ejemplo, reduciendo el tamaño del tumor. La capacidad de un anticuerpo, parte de unión a antígeno, composición de anticuerpo o molécula de unión biespecífica de la presente descripción para inhibir el cáncer puede evaluarse mediante ensayos in vitro, por ejemplo, como se describe en los ejemplos, así como en modelos animales adecuados que son predictivos de la eficacia en tumores humanos. Se seleccionarán regímenes de dosificación adecuados con el fin de proporcionar una respuesta terapéutica óptima en cada situación particular, por ejemplo, administrada en bolo único o en infusión continua, y con posible ajuste de la dosificación según indiquen las exigencias de cada caso.

[0145] Los anticuerpos o porciones de unión a antígeno de los mismos, composiciones de anticuerpos o moléculas de unión biespecíficas de la presente descripción pueden administrarse mediante cualquier método para administrar péptidos, proteínas o anticuerpos aceptados en la técnica, y normalmente son adecuados para administración parenteral. Como se usa en este documento, "administración parenteral" incluye cualquier vía de administración caracterizada por la ruptura física de un tejido de un sujeto y la administración a través de la ruptura en el tejido, lo que generalmente da como resultado la administración directa en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. La administración parenteral incluye así, pero no se limita a administración por inyección, por aplicación a través de una incisión quirúrgica, por aplicación a través de una herida no quirúrgica que penetra en el tejido y similares. En particular, se contempla que la administración parenteral incluya, pero no se limita a inyección o infusiones subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraesternal, intracisternal, intravenosa, intraarterial, intratecal, intrauretral, intracraneal, intratumoral e intrasinovial. Las formas de realización particulares incluyen las vías intravenosa y subcutánea.

Usos y composiciones diagnósticas-----

[0146] Los anticuerpos y las porciones de unión a antígeno

de la presente descripción también son útiles en procesos de diagnóstico (por ejemplo, in vitro, ex vivo). Por ejemplo, los anticuerpos y las porciones que se unen al antígeno se pueden usar para detectar y/o medir el nivel de AXL en una muestra de un paciente (por ejemplo, una muestra de tejido o una muestra de fluido corporal como un exudado inflamatorio, sangre, suero, líquido intestinal, saliva u orina). Los métodos de detección y medición adecuados incluyen métodos inmunológicos tales como citometría de flujo, ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), ensayos de quimioluminiscencia, radioinmunoensayos e inmunohistología. La presente descripción abarca además kits (por ejemplo, kits de diagnóstico) que comprenden los anticuerpos y las porciones de unión a antígenos descritos en el presente documento.

Artículos de fabricación y kits-----

[0147] La presente descripción también proporciona artículos de fabricación, por ejemplo, kits, que comprenden uno o más envases (por ejemplo, envases de un solo uso o de usos múltiples) que contienen una composición farmacéutica de un anticuerpo anti-AXL o una parte de este que se une al antígeno, composición, o molécula de unión biespecífica descrita en el presente documento, opcionalmente una molécula biológicamente activa adicional (por ejemplo, otro agente terapéutico) e instrucciones de uso. El anticuerpo o la

porción de unión al antígeno, la composición o la molécula de unión biespecífica y la molécula biológicamente activa adicional opcional pueden empaquetarse por separado en un empaque adecuado tal como un vial o ampolla hecha de vidrio o plástico no reactivo. En determinadas formas de realización, el vial o ampolla contiene una reserva concentrada (por ejemplo, 2x, 5x, 10x o más) del anticuerpo o porción de unión al antígeno, composición o molécula de unión biespecífica y opcionalmente la molécula biológicamente activa. En determinadas formas de realización, los artículos de fabricación tales como kits incluyen un dispositivo médico para administrar el anticuerpo o la porción de unión al antígeno, la composición o la molécula de unión biespecífica y/o la molécula biológicamente activa (por ejemplo, una jeringa y una aguja); y/o un diluyente apropiado (por ejemplo, agua esterilizada y solución salina normal). La presente descripción también incluye métodos para fabricar dichos artículos. -----

[0148] A menos que se defina lo contrario en el presente documento, los términos científicos y técnicos usados en conexión con la presente descripción tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. A continuación se describen métodos y materiales ejemplares, aunque también se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la

práctica o ensayo de la presente descripción. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones. -----

[0149] En general, se describe la nomenclatura utilizada en relación con las técnicas de cultivo de células y tejidos, biología molecular, inmunología, microbiología, genética, química analítica, química orgánica sintética, química farmacéutica y medicinal, y química e hibridación de proteínas y ácidos nucleicos en el presente documento son los bien conocidos y comúnmente utilizados en la técnica. Las reacciones enzimáticas y las técnicas de purificación se realizan de acuerdo con las especificaciones del fabricante, como se logra comúnmente en la técnica o como se describe en el presente documento. -----

[0150] Además, a menos que el contexto requiera lo contrario, los términos en singular incluirán pluralidades y los términos en plural incluirán el singular. A lo largo de esta especificación y formas de realización, las palabras "tiene" y "comprende", o variaciones como "tiene", "que tiene", "comprende" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o grupo establecido de números enteros, pero no la exclusión de ningún otro número entero o grupo de números enteros. -----

[0151] Todas las publicaciones y otras referencias mencionadas en este documento se incorporan como referencia

en su totalidad. Aunque aquí se citan varios documentos, esta cita no constituye una admisión de que alguno de estos documentos forme parte del conocimiento general común en la técnica. -----

[0152] Para que la presente descripción pueda entenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen únicamente fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente descripción de ninguna manera. -----

EJEMPLOS-----

Ejemplo 1: Clonación de anticuerpos anti-AXL de células B de rata-----

Materiales y métodos-----

[0153] Se aislaron anticuerpos contra AXL humano de un repertorio de anticuerpos derivado de ratas OmniRat® (Osborn et al., J Immunol. 190 (4): 1481-90 (2013)), una cepa de rata transgénica de Ligand Pharmaceuticals Inc. que produce anticuerpos con idiotipos completamente humanos. La clonación de genes de anticuerpos derivados de rata a partir de células B secretoras de anticuerpos (ASC) clasificadas de una sola célula se realizó mediante la tecnología de descubrimiento de anticuerpos Symplex™ (Meijer et al., J Mol Biol 358 (3): 764-72 (2006)). -----

[0154] Se transfectaron construcciones de repertorio de anticuerpos que codifican inmunoglobulinas completamente

humanas en formato IgG1-LALA (ver a continuación) en células HEK293. Los sobrenadantes celulares se seleccionaron para determinar la unión a AXL expresada en la superficie de las células CHO usando citometría de flujo en un formato de alto rendimiento. Los clones reactivos de AXL se analizaron mediante secuenciación de ADN y se extrajeron las secuencias de ADN que codifican anticuerpos. Los clones de anticuerpos seleccionados se expresaron y ensayaron funcionalmente como se describe a continuación. -----

[0155] Las mutaciones sin sentido en los extremos amino de las cadenas pesada y ligera que se introdujeron mediante el uso de cebadores degenerados en la clonación Symplex™ de los fragmentos de ADNc que codifican el anticuerpo se corrigieron de nuevo a la secuencia de la línea germinal. La Tabla 1 muestra las secuencias de nucleótidos de los dominios variables de las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos de línea germinal denominados 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 y 22883. El proceso de corrección implicó la corrección de la secuencia amino terminal a la línea germinal así como la optimización del uso de codones. Las dianas para emparejar las secuencias de la línea germinal humana se identificaron mediante búsquedas de homología de blastos para las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera. -----

[0156] Los anticuerpos 23203_1, 23203_2, 23203_3 y 23203_4

representan cuatro variantes de un dominio variable de cadena pesada de un solo padre que se ha diseñado para mitigar los riesgos potenciales asociados con la secuencia de IGHV4-34 de la línea germinal (es decir, el motivo AVY de HFR1 y Nglyc sitio en HCDR2).-----

[0157] Las secuencias de proteínas de los dominios variables, las regiones constantes y las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de los anticuerpos 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 y 22883 se muestran en la Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4, respectivamente.

Resultados-----

[0158] La Tabla 1 muestra las secuencias de nucleótidos que codifican los dominios variables de los anticuerpos 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 y 22883.-----

Tabla 1: Secuencias de nucleótidos de dominio variable de anticuerpos 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 y 22883

Ab	Secuencia (5' a 3')
23203_1 VH SEQ ID NO: 1	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCAAGCGAGAC ACTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCTGGCGGCTCTTTTTCTGGATATTACT GGAGCTGGATCAGACAGCCACCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAACCACGCTGGCTCCACCAATTACAACCCCTCTCTGAAGAGCAGAGT GACCATCTCTGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCTA GCGTGACAGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTGCTCTTCCCGCGAGTAC TCCTCTCGTTGGCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGT CTCGAGT

23203_1 VL SEQ ID NO: 2	GATATCCAGCTGACCCAGTCCCCTAGCTTCCTGTCTGCTTCCGTGGGCGA TAGAGTGACCATCACATGTAGAGCCTCTCAGGGCATCTCCTCTTACCTGG CTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCTAAGCTGCTGATCTATGCT GCCTCTACACTGCAGTCTGGCGTGCCATCCCGGTTTCAGCGGCTCTGGCAG CGGCACCGAGTTCACACTGACCATCTCCTCTCTGCAGCCAGAGGATTTG CTACCTACTATTGCCAGCAGCTGAACAGCTACCCTCTGACATTTGGCGGC GGCACAAAGGTGGAGATCAAG
23203_2 VH SEQ ID NO: 11	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCTGGCCTGCTGAAGCCTTCTGAGAC ACTGTCTCTGACCTGTGCCGTGTATGGCGGCTCTTTTTTCGGGCTATTACT GGACCTGGATCAGACAGCCTCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAATCACTCCGGCTCTACCAACTACAATCCATCCCTGAAGAGCAGAGT GACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAATCAGTTTTCTCTGAAGCTGTCCT CTGTGACAGCTGCTGATACCGCCGTGTACTATTGCTCTAGCAGAGAGTAC TCCTCTAGATGGCACTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACCGT CTCGAGT
23203_2 VL SEQ ID NO: 12	GATATCCAGCTGACCCAGTCCCCTAGCTTCCTGTCTGCTTCCGTGGGCGA TAGAGTGACCATCACATGTAGAGCCTCTCAGGGCATCTCCTCTTACCTGG CTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCTAAGCTGCTGATCTATGCT GCCTCTACACTGCAGTCTGGCGTGCCATCCCGGTTTCAGCGGCTCTGGCAG CGGCACCGAGTTCACACTGACCATCTCCTCTCTGCAGCCAGAGGATTTG CTACCTACTATTGCCAGCAGCTGAACAGCTACCCTCTGACATTTGGCGGC GGCACAAAGGTGGAGATCAAG
23203_3 VH SEQ ID NO: 21	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCTGGCCTGCTGAAGCCTTCTGAGAC ACTGTCTCTGACCTGTACCGTGTCTGGCGGCTCTTTTTCCGGCTATTACT GGACCTGGATCAGGCAGCCACCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAG

	ATCAACCACGCTGGCTCCACCAACTACAATCCTTCCCTGAAGTCTAGAGT GACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCT CTGTGACCGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTGCTCCAGCAGAGAGTAC TCCTCTAGATGGCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACAGT CTCGAGT
23203_3 VL SEQ ID NO: 22	GATATCCAGCTGACCCAGTCCCCTAGCTTCCTGTCTGCTTCCGTGGGCGA TAGAGTGACCATCACATGTAGAGCCTCTCAGGGCATCTCCTCTTACCTGG CTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCTAAGCTGCTGATCTATGCT GCCTCTACACTGCAGTCTGGCGTGCCATCCCGGTTTCAGCGGCTCTGGCAG CGGCACCGAGTTCACACTGACCATCTCCTCTCTGCAGCCAGAGGATTTGCG CTACCTACTATTGCCAGCAGCTGAACAGCTACCCTCTGACATTTGGCGGC GGCACAAAGGTGGAGATCAAG
23203_4 VH SEQ ID NO: 31	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTGGGGCGCTGGCCTGCTGAAGCCTTCTGAGAC ACTGTCTCTGACCTGTGCCGTGTATGGCGGCTCTTTTTCCGGCTATTACT GGACCTGGATCAGGCAGCCACCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAACCACGCTGGCTCCACCAACTACAATCCTTCCCTGAAGTCTAGAGT GACCATCTCCGTGGATACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCCT CTGTGACCGCCGCTGATACAGCCGTGTACTATTGCTCCAGCAGAGAGTAC TCCTCTAGATGGCACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACAGT CTCGAGT
23203_4 VL SEQ ID NO: 32	GATATCCAGCTGACCCAGTCCCCTAGCTTCCTGTCTGCTTCCGTGGGCGA TAGAGTGACCATCACATGTAGAGCCTCTCAGGGCATCTCCTCTTACCTGG CTTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCTAAGCTGCTGATCTATGCT GCCTCTACACTGCAGTCTGGCGTGCCATCCCGGTTTCAGCGGCTCTGGCAG CGGCACCGAGTTCACACTGACCATCTCCTCTCTGCAGCCAGAGGATTTGCG

	CTACCTACTATTGCCAGCAGCTGAACAGCTACCCTCTGACATTTGGCGGC GGCACAAAGGTGGAGATCAAG
22995 VH SEQ ID NO: 41	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGCAGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCTC TCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTTCTGGCTTTACCTTCTCTTCATCCGCTA TGTCTTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCTACC ATCTCCGGCAGCGATTCTTCCACCTACGACGCTGATTCCGTGAAGGGCAG AAGCACAATCTCCAGGGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAGATGA ACTCCCTGAGAGCTGATGACACCGCCGTGTATTACTGCGCTAAGAAGGGC GCTTATTGTTCCGGCACAATCTGCTACGATCCCTTCGACTATTGGGGCCA GGGCACACTGGTGACCGTCTCGAGT
22995 VL SEQ ID NO: 42	GATATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGTGCTGGCCGTGTCCCTGGGCCAGAG AGCTACCATCTCTTGCAGAGCTTCTCAGTCCGTGTCTATCAGCTCCATCA ACCTGATGCATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGCAGCCAAAGCTGCTG ATCTACAGAGCCAGCAACCTGGCTTCTGGCATCCCAGCTAGATTCTCCGG CTCTGGCAGCGGCACAGATTTACCCCTGACAATCGATCCTGTGCAGGCTG ACGATATCGCCGCTTATTACTGCCAGCAGTCCAGAGAGTCTCCTCTGACC TTTGGCGGCGGCACAAAGGTGGAGATCAAG
22883 VH SEQ ID NO: 51	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCAGGCGGCTC TCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTTCTGGCTTTACCTTCTCCTCTTACGCCA TGTCTTGGGTGCGGCAAGCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCTGCT ATCTCCGGCGGCGGCGACTATACCTACTATGCCGACAGCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCAGCAGGGACAATTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGA ACTCCCTGAGAGCTGAGGATACAGCCGTGTACTATTGCGCCAAGGAGGAG TGGGAGCTGAGAGGCCCATTTCCGGTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTGAC AGTCTCGAGT

22883 VL SEQ ID NO: 52	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCACCCTGAGCGCCAGCGTCGGAGA TAGAGTGACAATTACTTGCCGTGCCAGCCAGTCCATTTCTCTTGGCTGG CCTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCTAAGTTCCTGATCTATAAA GCTTCTTCCCTGGAGTCTGGAGTCCCATCCAGGTTCTCCGGCTCTGGATC CGGAACCGAGTTTACCCTGACAATCAGCTCTCTGCAGCCCGACGATTTTG CCACATACTATTGTCAGCAGTATAACGGGTTTAGTTGGACCTTCGGGCAG GGCACAAAAGTGGAGATCAAA
------------------------------	---

[0159] La Tabla 2 muestra las secuencias de aminoácidos deducidas de los anticuerpos 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995, 22883. Las CDR están en negrita y subrayadas.

Tabla 2: Secuencias de aminoácidos de dominio variable de anticuerpos 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 y 22883.-----

Ab	Secuencia (término N a término C)
23203_1 VH SEQ ID NO: 3	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGE <u>INHAGSTN</u> YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC <u>SSREY</u> SSRWHFDYWGQGLVTVSS
23203_1 VL SEQ ID NO: 4	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYA <u>ASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLT</u> ISSLQPEDFATYYC <u>QQLNSYPLTFGG</u> GTKVEIK
23203_2 VH SEQ ID NO: 13	QVQLQQWGAGLLKPSSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIRQPPGKGLEWIGE <u>INHSGSTN</u> YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC <u>SSREY</u> SSRWHFDYWGQGLVTVSS

23203_2 VL SEQ ID NO: 14	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRAS <u>QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYA</u> <u>ASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS</u> <u>SLQPEDFATYYC</u> <u>QQLNSYPLTFGG</u> GTKVEIK
23203_3 VH SEQ ID NO: 23	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCTVSGGSFSGYYWTWIRQPPGKGLEWIGE <u>INHAGSTN</u> <u>YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC</u> <u>SSREY</u> SSRWHFDYWGGGTLVTVSS
23203_3 VL SEQ ID NO: 24	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRAS <u>QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYA</u> <u>ASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS</u> <u>SLQPEDFATYYC</u> <u>QQLNSYPLTFGG</u> GTKVEIK
23203_4 VH SEQ ID NO: 33	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWTWIRQPPGKGLEWIGE <u>INHAGSTN</u> <u>YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC</u> <u>SSREY</u> SSRWHFDYWGGGTLVTVSS
23203_4 VL SEQ ID NO: 34	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRAS <u>QGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYA</u> <u>ASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS</u> <u>SLQPEDFATYYC</u> <u>QQLNSYPLTFGG</u> GTKVEIK
22995 VH SEQ ID NO: 43	EVQLVESGGSLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSSAMS ^W VRQAPGKGLEWVST <u>ISGSDSSTYDADSVKGRSTISR</u> <u>DNSKNTLYLQMNSLRADDTAVYYC</u> <u>AKKG</u> AYCSGTICYDPFDYWGGGTLVTVSS
22995 VL SEQ ID NO: 44	DIVLTQSPVLAVSLGQRATISCRASQSVSISSINLMHWYQQKPGQPKLL IY <u>RASNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTIDPVQADDIAAYYC</u> <u>QQSRESPLT</u> FGGGTKVEIK
22883 VH SEQ ID NO: 53	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS ^W VRQAPGKGLEWVSA <u>ISGGGDYTY</u> <u>YADSVKGRFTISR</u> <u>DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC</u> <u>AKEE</u> WELRGPFYRWGGGTLVTVSS
22883 VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSW ^L LAWYQQKPGKAPKFLIYK

SEQ ID NO: 54	<u>ASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNGFSWTFGQ</u> GTKVEIK
------------------	--

[0160] La Tabla 3 muestra las secuencias de aminoácidos de la región constante de la cadena pesada y ligera (CH y CL, respectivamente). “IgG1-LALA” se refiere a la presencia de mutaciones “LALA” en la cadena pesada (L234A/L235A, numeradas según el esquema de numeración de Kabat) que se sabe que reducen la función efectora de la región Fc de los anticuerpos IgG1 (Hezareh et al., J Virol. 75 (24): 12161-68 (2001); Hessell et al., Nature 449 (7158): 101-04 (2007)).

Tabla 3: Secuencias de aminoácidos de los anticuerpos de la región constante 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 y 22883-----

Fragmento	Secuencia (término N a término C)
IgG ₁ -LALA CH agregada a la VH SEQ ID NO: 61	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
Kappa CL agregada a la VL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 62	
---------------	--

[0161] La Tabla 4 muestra las secuencias de aminoácidos de CDR de cadena ligera y pesada de los anticuerpos 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 y 22883, en las que las CDR se definen según el sistema IMGT®. SEQ ID NO. de las secuencias se muestran entre paréntesis. -----

Tabla 4: Secuencias de aminoácidos de CDR de anticuerpos 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995, 22883-----

Ab	Secuencia (término N a término C)					
	H- CDR1	H- CDR2	H- CDR3	L- CDR1	L- CDR2	L- CDR3
232 03_ 1	GGSFSGYY (5)	INHAGST (6)	CSSREYSSRW HFDYW (7)	QGISSY (8)	AAS (9)	CQQLNS YPLTF (10)
232 03_ 2	GGSFSGYY (15)	INHSGST (16)	CSSREYSSRW HFDYW (17)	QGISSY (18)	AAS (19)	CQQLNS YPLTF (20)
232 03_ 3	GGSFSGYY (25)	INHAGST (26)	CSSREYSSRW HFDYW (27)	QGISSY (28)	AAS (29)	CQQLNS YPLTF (30)
232 03_ 4	GGSFSGYY (35)	INHAGST (36)	CSSREYSSRW HFDYW (37)	QGISSY (38)	AAS (39)	CQQLNS YPLTF (40)

229 95	GFTFSSSA (45)	ISGSDSST (46)	CAKKGAYCSG TICYDPFDYW (47)	QSVSISS IN (48)	RAS (49)	CQQSRE SPLTF (50)
228 83	GFTFSSYA (55)	ISGGGDYT (56)	CAKEEWELRG PFRYW (57)	QSISSW (58)	KAS (59)	CQQYNG FSWTF (60)

[0162] La Tabla 5 muestra la información de SEQ ID NO para los anticuerpos 23203_1, 23203_2, 23203_3, 23203_4, 22995 y 22883. A menos que se indique lo contrario, las secuencias son secuencias de aminoácidos. -----

Tabla 5: SEQ ID NO para los anticuerpos 17303, 16040, 15833, 16154, 15888 y 15948-----

Nombre	VH nt	VL nt	VH aa	VL aa	H- CDR1	H- CDR2	H- CDR3	L- CDR1	L- CDR2	L- CDR3
23203_1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
23203_2	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
23203_3	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
23203_4	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
22995	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
22883	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60

nt: nucleótido -----

aa: aminoácido -----

Ejemplo 2: Medición de las afinidades de los anticuerpos hacia

AXL humano y de cynomolgus-----

[0163] Este ejemplo demuestra la unión de anticuerpos anti-AXL a dominios extracelulares (ECD) recombinantes humanos y de cynomolgus AXL medidos por resonancia de plasmón de superficie (SPR). -----

Materiales y métodos-----

[0164] El análisis de unión cinética se realizó mediante resonancia de plasmón de superficie (SPR), usando un Microspotter de flujo continuo (CFM, Wasatch Microfluidics, Salt Lake City, EE. UU.) Combinado con un instrumento IBIS MX96 SPR (IBIS Technologies, Países Bajos). -----

[0165] Se expresaron ECD de AXL de cynomolgus y humanos marcados con His en células Expi293F y se purificaron mediante cromatografía de Ni-NTA. La cinética de unión se midió en condiciones de antígeno monovalente inmovilizando anticuerpos anti-AXL y manteniendo en solución el antígeno AXL monovalente. Los anticuerpos se capturaron en un G-a-hu-IgG Fc SenseEye® (Ssens BV, Países Bajos) durante 15 minutos usando un Microspotter de flujo continuo (CFM, Wasatch Microfluidics, Salt Lake City, EE. UU.). Después del manchado, el SenseEye® se colocó en el biosensor IBIS MX96 y las proteínas capturadas se fijaron a la superficie usando el kit FixIT (Ssens BV, Países Bajos). El análisis cinético se realizó aplicando series de titulación cinética (Karlsson et al., Anal Biochem. 349 (1): 136-47 (2006)), con inyecciones

de antígeno a concentraciones crecientes de 0,14 nM a 100 nM. La asociación y disociación de antígenos se realizó durante 15 minutos. Después de cada serie de inyecciones de antígeno, la superficie se regeneró con tampón de regeneración H_3PO_4 100 mM, pH 3. Las respuestas de unión registradas se ajustaron a un modelo de unión Langmuir 1:1 simple con el software Scrubber 2 para el cálculo de las constantes de tasa de activación (k_{on} o k_a), tasa de desactivación (k_{off} o k_d) y afinidad (KD).

Resultados

[0166] Los resultados de las mediciones de afinidad demuestran que los anticuerpos 22995, 22883 y 23203 y versiones de los mismos se unen todos a ECD de AXL humano y de cynomolgus con diferentes afinidades. Las cinéticas de unión detalladas se tabulan en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Cinética de unión de mAbs anti-AXL a humanos y cynomolgus AXL ECD medido por SPR

Anticuerpo	AXL ECD	k_{on} ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)	k_{off} (s^{-1})	K_D (M)
22995	Humano	8.2E+05	5.7E-04	6.9E-10
22995	Cynomolgus	1.4E+04	1.1E-03	8.0E-08
22883	Humano	3.2E+04	3.1E-04	9.6E-09
22883	Cynomolgus	2.8E+04	2.0E-04	7.2E-09
23203_1	Humano	1.4E+05	2.1E-03	1.5E-08
23203_1	Cynomolgus	1.8E+05	2.4E-03	1.3E-08

23203_2	Humano	1.4E+05	1.6E-03	1.1E-08
23203_2	Cynomolgus	1.1E+05	1.6E-03	1.5E-08
23203_3	Humano	1.1E+05	1.6E-03	1.5E-08
23203_3	Cynomolgus	1.4E+05	1.8E-03	1.3E-08
23203_4	Humano	9.0E+04	2.3E-03	2.5E-08
23203_4	Cynomolgus	1.5E+05	2.1E-03	1.5E-08

Ejemplo 3: Clonación de análogos de anticuerpos de referencia anti-AXL-----

[0167] La Tabla 7 muestra información sobre los tres anticuerpos anti-AXL usados como referencias en los Ejemplos. El análogo 10G5 (BerGenBio) se produjo tanto en IgG1 como en IgG1-LALA y, por lo tanto, se enumera en dos filas de la tabla. -----

Materiales y métodos-----

[0168] Las secuencias de aminoácidos que codifican los dominios variables de cadena pesada y ligera de los análogos de anticuerpos en la Tabla 6 se obtuvieron de las patentes o solicitudes de patente enumeradas. Las secuencias de proteínas se tradujeron de forma inversa a secuencias de ADN con el uso de codones humanos. Las secuencias de ADN correspondientes se sintetizaron genéticamente y se clonaron en vectores de expresión que contenían regiones constantes de cadena ligera o pesada humana, lo que dio como resultado la expresión de cadenas de anticuerpos de longitud completa. El

isotipo de anticuerpo humano seleccionado para la expresión se enumera en la columna de formato de anticuerpo. Las células CHO se transfectaron con los plásmidos de expresión resultantes usando un sistema de expresión de proteínas estándar. Los sobrenadantes de anticuerpos correspondientes se purificaron usando cromatografía en columna de purificación de proteína A estándar. -----

Tabla 7: Listado de análogos de anticuerpos sintetizados por genes y el formato de anticuerpo correspondiente-----

Anticuerpo (desarrollador)	Formato de anticuerpo	Fuente
Ax225 análogo de IgG ₁ -LALA (Chugai)	IgG ₁ -LALA	publicación de patente US 2015/9175091B2 (SEQ ID N0s: 3 y 7)
YW327.6S2 análogo de IgG ₁ - LALA (Genentech)	IgG ₁ -LALA	publicación de patente US 2014/8853369B2 (SEQ ID N0s: 103 y 104)
Análogo de 10G5 (BerGenBio)	IgG ₁	publicación de patente US 2017/0349658A1(SEQ ID N0s: 22 y 45)
Análogo 10G5 (BerGenBio)	IgG ₁ -LALA	publicación de patente US 2017/0349658A1(SEQ ID N0s: 22 y 45)

Ejemplo 4: Unión in vitro de anticuerpos anti-AXL humano a células CHO-S transfectadas transitoriamente con AXL humano o cynomolgus-----

Materiales y métodos-----

[0169] Se evaluaron seis anticuerpos anti-AXL humano y análogos de anticuerpos de referencia mediante citometría de flujo para la unión in vitro al dominio extracelular de AXL humano o cinomolgo expresado transitoriamente en células CHO-S. A modo de comparación, se incluyeron en la evaluación análogos de anticuerpos de referencia. Todos los anticuerpos se incubaron en diluciones en serie junto con las células CHO-S transfectadas transitoriamente durante 30 min a 4 °C. Después de dos pasos de lavado, las células se incubaron con anticuerpo anti-IgG humano (H + L) secundario conjugado con AF647 durante 30 min a 4 °C. Se realizó un último paso de lavado antes de la adquisición de las células en un cribador iQue Plus. Los resultados se calcularon mediante el software GrafPad Prism. -----

Resultados-----

[0170] Las curvas de dosis-respuesta del anticuerpo que se une a ECD de AXL humano o cynomolgus expresado en células CHO-S transfectadas transitoriamente se muestran en las FIGS. 1A-1C. Los seis anticuerpos anti-AXL humano se unen a AXL tanto humano (Figura 1A) como de cinomolgo (Figura 1B) con potencia y eficacia variables. Se muestran dos anticuerpos de

referencia a modo de comparación. Ninguno de los anticuerpos se une a células transfectadas simuladas (Figura 1C). -----

Ejemplo 5: cribado de actividad funcional in vitro de anticuerpos anti-AXL en un ensayo de proliferación de H1299

[0171] Este ejemplo describe el cribado funcional in vitro de un panel de anticuerpos monoclonales anti-AXL con el fin de caracterizar su funcionalidad en ausencia o presencia del ligando GAS6. Se evaluó la capacidad de los anticuerpos para inhibir la proliferación inducida por GAS6 así como su actividad agonista en ausencia de GAS6 en la línea celular de cáncer H1299 que expresa AXL. Se incluyeron análogos de anticuerpos de referencia para comparación. -----

Materiales y métodos-----

[0172] Se evaluaron in vitro anticuerpos anti-AXL seleccionados para determinar su capacidad para inhibir la proliferación de la línea de células cancerosas H1299 que expresa AXL. Las células H1299 se sembraron a 2500 células/pocillo en una placa de 384 pocillos en medio RPMI 1640 Glutamax suplementado con FBS al 2% y P/S al 1% y se incubaron durante seis días en una incubadora humidificada a 37 °C con anticuerpos a una concentración de hasta 25 µg/mL, sin GAS6 o en presencia de GAS6 (RnD Systems) a 1 µg/mL. La proliferación celular se cuantificó utilizando el reactivo de proliferación celular WST-1 (Roche) según las instrucciones del fabricante. Se incluyeron varios análogos de la

competencia (análogo Ax225 IgG1-LALA (Chugai), análogo YW327.6S2 IgG1-LALA (Genentech) y análogo 10G5 IgG1-LALA (BerGenBio)) para la comparación. -----

Resultados-----

[0173] Los resultados del cribado de proliferación se muestran en la FIG. 2. Es evidente que los anticuerpos se pueden separar basándose en la lectura funcional. De los análogos competidores examinados, 10G5 IgG1-LALA (BerGenBio) e YW327.6S2 IgG1-LALA (Genentech) mostraron una clara actividad agonista, mientras que Ax225 IgG1-LALA (Chugai) no mostró actividad en ausencia o presencia de GAS6. -----

[0174] Se seleccionaron anticuerpos que no mostraban agonismo en ausencia de GAS6 para una caracterización funcional adicional, con énfasis en los anticuerpos raros con una contrarrestación pronunciada o un aumento de la proliferación inducida por GAS6 (indicado con un recuadro de línea punteada en la figura). -----

Ejemplo 6: Actividad funcional in vitro de anticuerpos anti-AXL en un ensayo de proliferación de H1299 -----

[0175] Este ejemplo describe la evaluación funcional in vitro de seis anticuerpos monoclonales anti-AXL con el fin de demostrar una actividad antagonista dependiente de la dosis. Se evaluó la capacidad de los anticuerpos para inhibir la proliferación inducida por GAS6 así como su actividad agonista en ausencia de GAS6 en la línea celular H1299 que expresa AXL.

Se incluyeron análogos de anticuerpos de referencia para comparación. -----

Materiales y métodos-----

[0176] Los anticuerpos anti-AXL seleccionados se evaluaron con más detalle in vitro para determinar su capacidad para inducir la proliferación de la línea celular de cáncer que expresa AXL H1299. Las células H1299 se sembraron en medio RPMI 1640 Glutamax suplementado con FBS al 2% y P/S al 1% y se incubaron durante seis días con una titulación doble de los anticuerpos indicados a partir de 25 µg/mL, ya sea sin GAS6 o en presencia de GAS6 (RnD Systems) a 1 µg/mL. La proliferación celular se cuantificó utilizando el reactivo de proliferación celular WST-1 (Roche) según las instrucciones del fabricante. -----

Resultados-----

[0177] Se evaluaron seis anticuerpos anti-AXL por su capacidad para inhibir la proliferación inducida por GAS6 de la línea celular H1299 que expresa AXL así como por su actividad agonista en ausencia de GAS6 (Figura 3). Cuatro de los anticuerpos (23203_1, 23203_2, 23203_3 y 23203_4) exhibieron actividad antagonista dependiente de la dosis, como se muestra por su capacidad para bloquear eficazmente la proliferación de células H1299 inducida por GAS6 (panel superior) y por su falta de actividad agonista en ausencia de GAS6 (panel inferior). Ninguno de los otros anticuerpos

probados pudo bloquear la proliferación inducida por GAS6 (panel superior). El análogo YW327.6S2 IgG1-LALA y los análogos Ax225 IgG1-LALA fueron agonistas en ausencia de GAS6 como se muestra por una fuerte inducción de proliferación (panel inferior). -----

Ejemplo 7: Actividad funcional in vitro de anticuerpos anti-AXL en un ensayo de captación de liposomas-----

[0178] Este ejemplo describe la evaluación funcional in vitro de seis anticuerpos monoclonales anti-AXL con el fin de demostrar una actividad antagonista dependiente de la dosis.

Materiales y métodos-----

[0179] Los anticuerpos anti-AXL seleccionados y los análogos de anticuerpos de referencia se evaluaron con más detalle in vitro para determinar su capacidad para inhibir la captación inducida por GAS6 de liposomas que contienen fosfatidilserina en células MDA-MB-468-AXL que expresan de forma estable AXL exógena. Los liposomas se prepararon mezclando e hidratando proporciones molares de los lípidos POPC (1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 43%), DOPS (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina (sal de sodio); 11%), DOPE (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina; 5%), colesterol (40%), DOPE-NBD (1,2-dioleoil-{12-[(7-nitro-2-1,3-benzoxadiazol-4-il)amino]dodecanoil}-sn-glicero-3-fosfoetanolamina; 1%) (Avanti Polar

Lipids) seguido de ciclos de congelación/descongelación y extrusión a través filtros de nucleoporos (400 nm, Millipore) esencialmente como se describe (Ishimoto, Biochem. 127 (3): 411-7 (2000)). Las células MDA-MB-468-AXL se sembraron en DMEM con FBS al 2% y P/S al 1% un día antes del ensayo. Al día siguiente, se añadieron a las células GAS6 (sistemas de I + D, 1 µg/ml), liposomas (25 µM), anticuerpos anti-AXL y anticuerpos de referencia, así como anticuerpos de control. Los anticuerpos se valoraron 4 veces a partir de 6 µg/ml. La captación se midió y analizó utilizando la plataforma de microscopio automatizado IncuCyte. -----

Resultados-----

[0180] Los resultados del ensayo de captación de liposomas se muestran en la FIG. 4. Es evidente que la función inhibidora de los anticuerpos anti-AXL depende de la concentración y que todos los anticuerpos inhiben la captación inducida por GAS6 de liposomas que contienen fosfatidilserina, aunque con diferente potencia y eficacia. El análogo YW327.6S2 IgG1-LALA (Genentech) muestra actividad antagonista, mientras que los análogos Ax225 IgG1-LALA (Chugai) y 10G5 IgG1-LALA (BerGenBio) no muestran funcionalidad. -----

Ejemplo 8: Eficacia in vivo de anticuerpos anti-AXL en un modelo de tumor xenogénico-----

[0181] Este ejemplo demuestra la eficacia in vivo de los

anticuerpos 22995 y 23203_2 en un modelo de tumor xenogénico.

Materiales y métodos-----

[0182] Se inocularon subcutáneamente 1×10^7 células de cáncer de mama humano MDA-MB-231 junto con Matrigel en los flancos de ratones NOD.Scid hembra de 6-8 semanas de edad. Los tumores se midieron tres veces por semana con un calibre en dos dimensiones y el volumen del tumor en mm³ se calculó de acuerdo con la fórmula: (ancho) $2 \times$ largo $\times 0,5$. Con un tamaño tumoral medio de 40 mm³, los ratones se asignaron al azar y se inició el tratamiento. Los ratones se trataron tres veces a la semana con un total de seis tratamientos mediante inyección intraperitoneal de tampón vehículo o uno de los dos anticuerpos monoclonales 22995 o 23203_2 seguido de un período de observación. Los tratamientos con anticuerpos se dosificaron a 10 mg/kg o 50 mg/kg. Se aplicó ANOVA bidireccional con la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni para comparar los volúmenes tumorales en cada punto temporal entre los grupos de tratamiento. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando GraphPad Prism versión 5.0 (GraphPad Software, Inc.). -----

Resultados -----

[0183] El día 20 después de la inoculación, con un tamaño tumoral medio de 40 mm³, los ratones se distribuyeron

aleatoriamente en cinco grupos de diez animales y se inició el tratamiento. Los resultados mostraron un profundo efecto inhibidor del tumor de ambos anticuerpos monoclonales contra AXL (22995 y 23203_2) en el modelo de tumor probado (**** $P < 0,0001$) (Figuras 5A y 5B). -----

Ejemplo 9: Agrupación de epítomos de anticuerpos anti-AXL --

[0184] Este ejemplo describe el análisis de competencia cruzada de los anticuerpos anti-AXL 23203-1, 22995 y 22883, y análogos de IgG1-LALA 10G5 e YW327.6S2, medidos por resonancia de plasma superficial (SPR). Las relaciones de no bloqueo entre los anticuerpos indican que reconocen diferentes epítomos de AXL. -----

Materiales y métodos-----

[0185] La investigación de la competición de anticuerpos emparejados se realizó mediante SPR usando un instrumento IBIS-MX96 (IBIS, Países Bajos). Los anticuerpos anti-AXL se colocaron en un Ga-hu-IgG Fc SenseEye® mediante la captura durante 15 minutos con un Continuous Flow Microspotter, seguido del bloqueo de los sitios de unión residuales con Herceptin (trastuzumab) y la reticulación química con el kit SenseEye FixIt (IBIS, Holanda). Después de la preparación del sensor, se realizó un análisis de competencia de anticuerpos usando un ensayo de sándwich clásico. Se inyectó antígeno ECD de AXL-His recombinante a una concentración de 100 nM y se capturó mediante la matriz conjugada de anticuerpos anti-AXL.

A continuación, se realizaron inyecciones individuales de cada uno de los anticuerpos AXL diluidos a 100 nM en tampón de ejecución para establecer patrones de competencia de anticuerpos. El ligando AXL recombinante, GAS6 (100 nM), se incluyó como analito para caracterizar los anticuerpos bloqueadores del ligando. Los datos fueron analizados por Epitope Binning 2.0 (Wasatch, EE. UU.). -----

Resultados-----

[0186] FIG. 6 muestra valores normalizados para la unión de los anticuerpos indicados o el ligando AXL, GAS6, al ECD de AXL preunido a una matriz de anticuerpos anti-AXL inmovilizados en la superficie del biosensor. Los anticuerpos inmovilizados se representan como filas y los anticuerpos en solución como columnas. Los anticuerpos no bloqueantes (intercalados) se muestran en blanco y los anticuerpos bloqueantes se muestran en gris. -----

[0187] Los análogos 10G5 e YW327.6S2, probados en ambas direcciones, fueron autobloqueantes. Todos los anticuerpos probados bloquearon GAS6 excepto un anticuerpo de control que se sabe que no bloquea el ligando. Ninguno de los anticuerpos ensayados 22995, 23203-1 y 22883 compitió con el análogo YW327.6S2 IgG1-LALA, y solo un anticuerpo, 22883, compitió con el análogo 10G5. -----

[0188] En conclusión, los datos muestran que los anticuerpos 22995 y 23203-1 reconocen diferentes epítomos en

el ECD de AXL que los análogos de IgG1-LALA 10G5 e YW327.6S2.

Ejemplo 10: Unión del anticuerpo anti-AXL a mutantes del dominio AXL quimérico-----

[0189] Este ejemplo describe la unión de anticuerpos anti-AXL a ECD de AXL quimérico recombinante, donde los dominios de la secuencia de AXL de ratón se intercambiaron por la secuencia de AXL humana. La unión de los anticuerpos anti-AXL a las proteínas quiméricas se midió mediante interferometría de biocapa (BLI) para determinar los dominios AXL unidos por los anticuerpos 23203-1, 22995, el análogo 10G5 y el análogo YW327.6S2 IgG1-LALA. -----

Materiales y métodos-----

[0190] Las secuencias de proteínas de AXL humana y de ratón se descargaron de UniProt (números de acceso P30530 y Q80YQ3, respectivamente). Se generaron proteínas quiméricas sustituyendo Ig1-2 y Fn-1-2 en el ECD de AXL de ratón con las contrapartes humanas como se indica en la FIG. 7. Se generaron construcciones AXL de tipo salvaje y humano mutado marcadas con His mediante técnicas estándar de síntesis de genes, y las proteínas se expresaron de forma transitoria usando un sistema de expresión ExpiCHO™. La unión del anticuerpo a las proteínas quiméricas capturadas se midió mediante BLI usando un instrumento Octet QK384. Las proteínas quiméricas marcadas con His se capturaron del sobrenadante mediante biosensores

Anti-Penta-HIS (HIS1K) preequilibrados (Sartorius) durante 10 min. Se midió la asociación de anticuerpos anti-AXL durante 10 min en condiciones de saturación. Los sensores se regeneraron en glicina 10 mM pH 1,5 durante 5 s x 3. Los datos se analizaron en ForteBio Data Analysis 8.2 restando los niveles de superficie de referencia y las respuestas se cuantificaron al final de la asociación del anticuerpo. -

Resultados-----

[0191] La FIG. La Fig. 7 muestra respuestas normalizadas (nm) de unión de los anticuerpos indicados a las proteínas ECD de AXL humana/ratón quiméricas capturadas. -----

[0192] Todos los anticuerpos se unen a ECD de AXL humano de longitud completa (HuAxl_ECD) que consta de dos dominios similares a inmunoglobulina (Ig1 e Ig2) seguidos de dos dominios similares a fibronectina tipo 3 (Fn1 y Fn2). El análogo YW327.6S2 presenta reacción cruzada con AXL murino y se une a todas las proteínas quiméricas, lo que demuestra que las construcciones de proteínas eran generalmente funcionales (Ye et al., Oncogene 29: 5254-5264 (2010)). El anticuerpo 22995 y el análogo 10G5 se unieron al dominio Ig1 de AXL, mientras que el anticuerpo 23203-1 se unió al dominio Ig2.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> SYMPHOGEN A/S

<120> ANTICUERPOS ANTI-AXL Y COMPOSICIONES

<130> 022675.W0062

<140>

<141>

<150> 62/982.852

<151> 2020-02-28

<160> 67

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial:
polinucleótido sintético"

<400> 1

cagggtgcagc tgcaggagtc tggccctggc ctggtgaagc caagcgagac actgtctctg
60

acctgtaccg tgtctggcgg ctctttttct ggatattact ggagctggat cagacagcca
120

cccggaagg gcctggagtg gatcggcgag atcaaccacg ctggctccac caattacaac
180

ccctctctga agagcagagt gaccatctct gtggatacct ccaagaacca gttctccctg
240

aagctgtcta gcgtgacagc cgctgataca gccgtgtact attgctcttc ccgcgagtac
300

tcctctcggt ggcaattcga ctactggggc cagggcacac tggtgaccgt ctcgagt
357

<210> 2
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial:
polinucleótido sintético"

<400> 2
gatatccagc tgacccagtc ccctagcttc ctgtctgctt ccgtgggcga tagagtgacc
60

atcacatgta gagcctctca gggcatctcc tcttacctgg cttggtatca gcagaagcct
120

ggcaaggctc ctaagctgct gatctatgct gcctctacac tgcagtctgg cgtgccatcc
180

cggttcagcg gctctggcag cggcaccgag ttcacactga ccatctcctc tctgcagcca
240

gaggatttcg ctacctacta ttgccagcag ctgaacagct accctctgac atttggcggc
300

ggcacaaagg tggagatcaa g
321

<210> 3
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido
sintético"

<400> 3
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ser Arg Glu Tyr Ser Ser Arg Trp His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 4

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 4

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 5
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 6
Ile Asn His Ala Gly Ser Thr
1 5

<210> 7
<211> 15

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 7
 Cys Ser Ser Arg Glu Tyr Ser Ser Arg Trp His Phe Asp Tyr Trp
 1 5 10 15

 <210> 8
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 8
 Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 1 5

 <210> 9
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 9
 Ala Ala Ser
 1

 <210> 10
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 10
Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 11
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 11
caggtgcagc tgcagcagtg gggcgctggc ctgctgaagc cttctgagac actgtctctg
60

acctgtgccg tgtatggcgg ctctttttcg ggctattact ggacctggat cagacagcct
120

ccaggcaagg gcctggagtg gatcggcgag atcaatcact ccggctctac caactacaat
180

ccatccctga agagcagagt gaccatctcc gtggatacct ccaagaatca gttttctctg
240

aagctgtcct ctgtgacagc tgctgatacc gccgtgtact attgctctag cagagagtac
300

tcctctagat ggcacttcga ttactggggc cagggcacac tggtgaccgt ctcgagt
357

<210> 12
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial:
polinucleótido sintético"

<400> 12

gatatccagc tgacccagtc ccctagcttc ctgtctgctt ccgtgggcga tagagtgacc
60

atcacatgta gagcctctca gggcatctcc tcttacctgg cttggtatca gcagaagcct
120

ggcaaggctc ctaagctgct gatctatgct gcctctacac tgcagtctgg cgtgccatcc
180

cggttcagcg gctctggcag cggcacccag ttcacactga ccatctcctc tctgcagcca
240

gaggatttcg ctacctacta ttgccagcag ctgaacagct accctctgac atttggcggc
300

ggcacaaagg tggagatcaa g
321

<210> 13

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido
sintético"

<400> 13

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Glu Tyr Ser Ser Arg Trp His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 14
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 15
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 16
Ile Asn His Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 17
Cys Ser Ser Arg Glu Tyr Ser Ser Arg Trp His Phe Asp Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 18
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 18
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 19
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 19
Ala Ala Ser
1

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 20
Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe

1

5

10

<210> 21
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial:
polinucleótido sintético"

<400> 21
caggtgcagc tgcagcagtg gggcgctggc ctgctgaagc cttctgagac actgtctctg
60

acctgtaccg tgtctggcgg ctctttttcc ggctattact ggacctggat caggcagcca
120

cctggcaagg gcctggagtg gatcggcgag atcaaccacg ctggctccac caactacaat
180

ccttcctga agtctagagt gaccatctcc gtggatacct ccaagaacca gttctccctg
240

aagctgtcct ctgtgaccgc cgctgataca gccgtgtact attgctccag cagagagtac
300

tcctctagat ggcacttcga ctactggggc cagggcacac tggtgacagt ctcgagt
357

<210> 22
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial:
polinucleótido sintético"

<400> 22
gatatccagc tgaccagtc ccctagcttc ctgtctgctt ccgtgggcga tagagtgacc
60

atcacatgta gagcctctca gggcatctcc tcttacctgg cttggtatca gcagaagcct
120

ggcaaggctc ctaagctgct gatctatgct gcctctacac tgcagtctgg cgtgccatcc
180

cggttcagcg gctctggcag cggcacccag ttacactga ccatctcctc tctgcagcca
240

gaggatttcg ctacctacta ttgccagcag ctgaacagct accctctgac atttggcggc
300

ggcacaaagg tggagatcaa g
321

<210> 23

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 23

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

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

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

				85					90					95	
Ser	Arg	Glu	Tyr	Ser	Ser	Arg	Trp	His	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
															115

<210> 24
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

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

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		

Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			

Tyr	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80

Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Leu	Asn	Ser	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 25
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 25
 Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
 1 5

 <210> 26
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 26
 Ile Asn His Ala Gly Ser Thr
 1 5

 <210> 27
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 27
 Cys Ser Ser Arg Glu Tyr Ser Ser Arg Trp His Phe Asp Tyr Trp
 1 5 10 15

 <210> 28

```

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido
sintético"

<400> 28
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1                5

<210> 29
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido
sintético"

<400> 29
Ala Ala Ser
1

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido
sintético"

<400> 30
Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
1                5                10

<210> 31
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

```

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial:
 polinucleótido sintético"

 <400> 31
 caggtgcagc tgcagcagtg gggcgctggc ctgctgaagc cttctgagac actgtctctg
 60

 acctgtgccg tgtatggcgg ctctttttcc ggctattact ggacctggat caggcagcca
 120

 cctggcaagg gcctggagtg gatcggcgag atcaaccacg ctggctccac caactacaat
 180

 ccttccctga agtctagagt gaccatctcc gtggatacct ccaagaacca gttctccctg
 240

 aagctgtcct ctgtgaccgc cgctgataca gccgtgtact attgctccag cagagagtac
 300

 tcctctagat ggcaattcga ctactggggc cagggcacac tggtgacagt ctcgagt
 357

<210> 32
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial:
 polinucleótido sintético"

 <400> 32
 gatatccagc tgacccagtc ccctagcttc ctgtctgctt ccgtggggcga tagagtgacc
 60

 atcacatgta gagcctctca gggcatctcc tcttacctgg cttggtatca gcagaagcct
 120

 ggcaaggctc ctaagctgct gatctatgct gcctctacac tgcagtctgg cgtgccatcc
 180

 cggttcagcg gctctggcag cggcaccgag ttcacactga ccatctcctc tctgcagcca
 240

gaggatttcg ctacctacta ttgccagcag ctgaacagct accctctgac atttggcggc
300

ggcacaaagg tggagatcaa g
321

<210> 33
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 33
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Arg Glu Tyr Ser Ser Arg Trp His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 34
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 34
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 35
Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 36
Ile Asn His Ala Gly Ser Thr
1 5

<210> 37
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 37
Cys Ser Ser Arg Glu Tyr Ser Ser Arg Trp His Phe Asp Tyr Trp
1 5 10 15

<210> 38
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 38
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 39
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 39
Ala Ala Ser
1

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 40
Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 41
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 41

gaggtgcagc tgggtggagtc tggcggcagc ctggtgcagc ccggcggctc tctgagactg
60

tcttgtgccg cttctggctt taccttctct tcatccgcta tgtcttgggt gcgccaagcc
120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtgtctacc atctccggca gcgattcttc cacctacgac
180

gctgattccg tgaagggcag aagcacaatc tccagggaca attccaagaa caccctgtat
240

ctgcagatga actccctgag agctgatgac accgccgtgt attactgcgc taagaagggc
300

gcttattgtt ccggcacaat ctgctacgat cccttcgact attggggcca gggcacactg
360

gtgaccgtct cgagt
375

<210> 42

<211> 330

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial:
polinucleótido sintético"

<400> 42

gatatcgtgc tgacccagtc tccagtgtg gccgtgtccc tgggccagag agctaccatc
60

tcttgcagag cttctcagtc cgtgtctatc agctccatca acctgatgca ttggtaccag
120

cagaagccag gccagcagcc aaagctgtg atctacagag ccagcaacct ggcttctggc
180

atcccagcta gattctccgg ctctggcagc ggcacagatt tcaccctgac aatcgatcct
240

gtgcaggctg acgatatcgc cgcttattac tgccagcagt ccagagagtc tcctctgacc
300

tttggcggcg gcacaaaggt ggagatcaag
330

<210> 43
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 43
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Lys Gly Ala Tyr Cys Ser Gly Thr Ile Cys Tyr Asp Pro Phe
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 44

```

<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido
sintético"

<400> 44
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Val Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln
1          5          10          15

Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Ser Ser
          20          25          30

Ile Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys
          35          40          45

Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
          50          55          60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro
65          70          75          80

Val Gln Ala Asp Asp Ile Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg Glu
          85          90          95

Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105          110

<210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido
sintético"

```

<400> 45
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ser Ala
1 5

<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 46
Ile Ser Gly Ser Asp Ser Ser Thr
1 5

<210> 47
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 47
Cys Ala Lys Lys Gly Ala Tyr Cys Ser Gly Thr Ile Cys Tyr Asp Pro
1 5 10 15

Phe Asp Tyr Trp
20

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 48
Gln Ser Val Ser Ile Ser Ser Ile Asn
1 5

<210> 49
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 49
Arg Ala Ser
1

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 50
Cys Gln Gln Ser Arg Glu Ser Pro Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 51
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 51

gaggtgcagc tgggtggagtc tggcggcggc ctggtgcagc caggcggctc tctgagactg
60

tcttgtgccg cttctggctt taccttctcc tcttacgcca tgtcttgggt gcggcaagcc
120

cccggcaagg gcctggagtg ggtgtctgct atctccggcg gcggcgacta tacctactat
180

gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agcagggaca attccaagaa caccctgtac
240

ctgcagatga actccctgag agctgaggat acagccgtgt actattgcgc caaggaggag
300

tgggagctga gaggccatt tcggtattgg ggccagggca cactggtgac agtctcgagt
360

<210> 52

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial:
polinucleótido sintético"

<400> 52

gacatccaga tgacccagag cccttccacc ctgagcgcca gcgtcggaga tagagtgaca
60

attacttgcc gtgccagcca gtccatttcc tcttggctgg cctggtacca gcagaagcct
120

ggcaaggccc ctaagttcct gatctataaa gcttcttccc tggagtctgg agtcccatcc
180

aggttctccg gctctggatc cggaaccgag tttaccctga caatcagctc tctgcagccc
240

gacgattttg ccacatacta ttgtcagcag tataacgggt ttagttggac cttcgggcag
300

ggcacaaaag tggagatcaa a
321

<210> 53
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 53
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Ala Lys Glu Glu Trp Glu Leu Arg Gly Pro Phe Arg Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 <210> 54
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 54
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Gly Phe Ser Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 55
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 55
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

<210> 56
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 56
 Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr
 1 5

 <210> 57
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 57
 Cys Ala Lys Glu Glu Trp Glu Leu Arg Gly Pro Phe Arg Tyr Trp
 1 5 10 15

 <210> 58
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 58
 Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1 5

 <210> 59

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 59
Lys Ala Ser
1

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 60
Cys Gln Gln Tyr Asn Gly Phe Ser Trp Thr Phe
1 5 10

<210> 61
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 61
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75					80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
				85						90				95	
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		115					120					125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130					135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155					160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
				165					170					175	
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185					190		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 63
<211> 894
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63
Met Ala Trp Arg Cys Pro Arg Met Gly Arg Val Pro Leu Ala Trp Cys
1 5 10 15

Leu Ala Leu Cys Gly Trp Ala Cys Met Ala Pro Arg Gly Thr Gln Ala
20 25 30

Glu Glu Ser Pro Phe Val Gly Asn Pro Gly Asn Ile Thr Gly Ala Arg
35 40 45

Gly Leu Thr Gly Thr Leu Arg Cys Gln Leu Gln Val Gln Gly Glu Pro
50 55 60

Pro Glu Val His Trp Leu Arg Asp Gly Gln Ile Leu Glu Leu Ala Asp
65 70 75 80

Ser Thr Gln Thr Gln Val Pro Leu Gly Glu Asp Glu Gln Asp Asp Trp
85 90 95

Ile Val Val Ser Gln Leu Arg Ile Thr Ser Leu Gln Leu Ser Asp Thr

100							105					110				
Gly	Gln	Tyr	Gln	Cys	Leu	Val	Phe	Leu	Gly	His	Gln	Thr	Phe	Val	Ser	
		115					120					125				
Gln	Pro	Gly	Tyr	Val	Gly	Leu	Glu	Gly	Leu	Pro	Tyr	Phe	Leu	Glu	Glu	
	130					135					140					
Pro	Glu	Asp	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Asn	Thr	Pro	Phe	Asn	Leu	Ser	Cys	
145					150					155					160	
Gln	Ala	Gln	Gly	Pro	Pro	Glu	Pro	Val	Asp	Leu	Leu	Trp	Leu	Gln	Asp	
				165					170					175		
Ala	Val	Pro	Leu	Ala	Thr	Ala	Pro	Gly	His	Gly	Pro	Gln	Arg	Ser	Leu	
			180					185					190			
His	Val	Pro	Gly	Leu	Asn	Lys	Thr	Ser	Ser	Phe	Ser	Cys	Glu	Ala	His	
		195					200					205				
Asn	Ala	Lys	Gly	Val	Thr	Thr	Ser	Arg	Thr	Ala	Thr	Ile	Thr	Val	Leu	
	210					215					220					
Pro	Gln	Gln	Pro	Arg	Asn	Leu	His	Leu	Val	Ser	Arg	Gln	Pro	Thr	Glu	
225					230					235					240	
Leu	Glu	Val	Ala	Trp	Thr	Pro	Gly	Leu	Ser	Gly	Ile	Tyr	Pro	Leu	Thr	
				245					250					255		
His	Cys	Thr	Leu	Gln	Ala	Val	Leu	Ser	Asp	Asp	Gly	Met	Gly	Ile	Gln	
			260					265					270			
Ala	Gly	Glu	Pro	Asp	Pro	Pro	Glu	Glu	Pro	Leu	Thr	Ser	Gln	Ala	Ser	
		275					280					285				
Val	Pro	Pro	His	Gln	Leu	Arg	Leu	Gly	Ser	Leu	His	Pro	His	Thr	Pro	
	290					295					300					

Tyr	His	Ile	Arg	Val	Ala	Cys	Thr	Ser	Ser	Gln	Gly	Pro	Ser	Ser	Trp
305					310					315					320
Thr	His	Trp	Leu	Pro	Val	Glu	Thr	Pro	Glu	Gly	Val	Pro	Leu	Gly	Pro
				325					330					335	
Pro	Glu	Asn	Ile	Ser	Ala	Thr	Arg	Asn	Gly	Ser	Gln	Ala	Phe	Val	His
			340					345					350		
Trp	Gln	Glu	Pro	Arg	Ala	Pro	Leu	Gln	Gly	Thr	Leu	Leu	Gly	Tyr	Arg
		355					360					365			
Leu	Ala	Tyr	Gln	Gly	Gln	Asp	Thr	Pro	Glu	Val	Leu	Met	Asp	Ile	Gly
	370					375					380				
Leu	Arg	Gln	Glu	Val	Thr	Leu	Glu	Leu	Gln	Gly	Asp	Gly	Ser	Val	Ser
385					390					395					400
Asn	Leu	Thr	Val	Cys	Val	Ala	Ala	Tyr	Thr	Ala	Ala	Gly	Asp	Gly	Pro
				405					410					415	
Trp	Ser	Leu	Pro	Val	Pro	Leu	Glu	Ala	Trp	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Gln
			420					425					430		
Pro	Val	His	Gln	Leu	Val	Lys	Glu	Pro	Ser	Thr	Pro	Ala	Phe	Ser	Trp
		435					440					445			
Pro	Trp	Trp	Tyr	Val	Leu	Leu	Gly	Ala	Val	Val	Ala	Ala	Ala	Cys	Val
	450					455					460				
Leu	Ile	Leu	Ala	Leu	Phe	Leu	Val	His	Arg	Arg	Lys	Lys	Glu	Thr	Arg
465					470					475					480
Tyr	Gly	Glu	Val	Phe	Glu	Pro	Thr	Val	Glu	Arg	Gly	Glu	Leu	Val	Val
				485					490					495	

Arg	Tyr	Arg	Val	Arg	Lys	Ser	Tyr	Ser	Arg	Arg	Thr	Thr	Glu	Ala	Thr
			500					505					510		
Leu	Asn	Ser	Leu	Gly	Ile	Ser	Glu	Glu	Leu	Lys	Glu	Lys	Leu	Arg	Asp
		515					520					525			
Val	Met	Val	Asp	Arg	His	Lys	Val	Ala	Leu	Gly	Lys	Thr	Leu	Gly	Glu
	530					535					540				
Gly	Glu	Phe	Gly	Ala	Val	Met	Glu	Gly	Gln	Leu	Asn	Gln	Asp	Asp	Ser
545					550					555					560
Ile	Leu	Lys	Val	Ala	Val	Lys	Thr	Met	Lys	Ile	Ala	Ile	Cys	Thr	Arg
				565					570					575	
Ser	Glu	Leu	Glu	Asp	Phe	Leu	Ser	Glu	Ala	Val	Cys	Met	Lys	Glu	Phe
			580					585					590		
Asp	His	Pro	Asn	Val	Met	Arg	Leu	Ile	Gly	Val	Cys	Phe	Gln	Gly	Ser
		595					600					605			
Glu	Arg	Glu	Ser	Phe	Pro	Ala	Pro	Val	Val	Ile	Leu	Pro	Phe	Met	Lys
	610					615					620				
His	Gly	Asp	Leu	His	Ser	Phe	Leu	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Gly	Asp	Gln
625					630					635					640
Pro	Val	Tyr	Leu	Pro	Thr	Gln	Met	Leu	Val	Lys	Phe	Met	Ala	Asp	Ile
				645					650					655	
Ala	Ser	Gly	Met	Glu	Tyr	Leu	Ser	Thr	Lys	Arg	Phe	Ile	His	Arg	Asp
			660					665					670		
Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Cys	Met	Leu	Asn	Glu	Asn	Met	Ser	Val	Cys	Val
		675					680					685			

Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Asn Gly Asp Tyr Tyr Arg
 690 695 700

Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile Ala Ile Glu Ser
 705 710 715 720

Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly
 725 730 735

Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg Gly Gln Thr Pro Tyr Pro Gly
 740 745 750

Val Glu Asn Ser Glu Ile Tyr Asp Tyr Leu Arg Gln Gly Asn Arg Leu
 755 760 765

Lys Gln Pro Ala Asp Cys Leu Asp Gly Leu Tyr Ala Leu Met Ser Arg
 770 775 780

Cys Trp Glu Leu Asn Pro Gln Asp Arg Pro Ser Phe Thr Glu Leu Arg
 785 790 795 800

Glu Asp Leu Glu Asn Thr Leu Lys Ala Leu Pro Pro Ala Gln Glu Pro
 805 810 815

Asp Glu Ile Leu Tyr Val Asn Met Asp Glu Gly Gly Gly Tyr Pro Glu
 820 825 830

Pro Pro Gly Ala Ala Gly Gly Ala Asp Pro Pro Thr Gln Pro Asp Pro
 835 840 845

Lys Asp Ser Cys Ser Cys Leu Thr Ala Ala Glu Val His Pro Ala Gly
 850 855 860

Arg Tyr Val Leu Cys Pro Ser Thr Thr Pro Ser Pro Ala Gln Pro Ala
 865 870 875 880

Asp Arg Gly Ser Pro Ala Ala Pro Gly Gln Glu Asp Gly Ala

885

890

<210> 64
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 64
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 65
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 65
 Cys Ala Ser Arg Glu Tyr Ser Ser Arg Trp His Phe Asp Tyr Trp
 1 5 10 15

<210> 66
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 66
 Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
 1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr
35

<210> 67

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 67

Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Gly
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr
35

REIVINDICACIONES-----

1. Un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, **caracterizado** porque el anticuerpo se une al mismo epítipo de AXL humano que un anticuerpo que comprende:-----
 - a) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 43 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 44 y 62; o-----
 - b) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 13 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14 y 62;-----
 - c) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 y 61 y una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 4 y 62;-----
 - d) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 23 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 24 y 62;-----
 - e) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 33 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 34 y 62;-----

- f) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 53 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 54 y 62.-----
2. El anticuerpo anti-AXL o la porción de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque -----
- a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----
- i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (H-CDR)-1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 45-47, respectivamente;-----
- ii) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43;-----
- iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43; o-----
- iv) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 43 y 61; y-----
- b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----
- i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (L-CDR)-1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 48-50, respectivamente;-----

- ii) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44;-----
 - iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44; o-----
 - iv) una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 44 y 62.-----
- 3. El anticuerpo anti-AXL o la porción de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque -----
 - a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (H-CDR)-1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 15-17, respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13;-----
 - iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13; o-----
 - iv) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 13 y 61; y-----

- b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----
- i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (L-CDR)-1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 18-20, respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;-----
 - iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; o-----
 - iv) una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14 y 62.-----
4. El anticuerpo anti-AXL o la porción de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque--
- a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (H-CDR) -1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 5-7, respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3;-----
 - iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de

- SEQ ID NO: 3; o-----
- iv) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 y 61; y-----
 - b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (L-CDR) -1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 8-10, respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4;-----
 - iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; o-----
 - iv) una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 4 y 62.-----
5. El anticuerpo anti-AXL o la porción de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque--
- a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (H-CDR) -1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 25-27, respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al

- menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de
SEQ ID NO: 23;-----
- iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de
SEQ ID NO: 23; o-----
 - iv) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias
de aminoácidos de las SEQ ID NO: 23 y 61; y-----
 - b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) regiones determinantes de complementariedad de la
cadena ligera (L-CDR) -1-3 que comprenden las
secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 28-30,
respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena ligera (VL) que
comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al
menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de
SEQ ID NO: 24;-----
 - iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de
SEQ ID NO: 24; o-----
 - iv) una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias
de aminoácidos de las SEQ ID NO: 24 y 62.-----
6. Anticuerpo anti-AXL o porción de unión a antígeno de
acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque--
- a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) regiones determinantes de complementariedad de la
cadena pesada (H-CDR) -1-3 que comprenden las
secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 35-37,

- respectivamente;-----
- ii) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33;-----
 - iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33; o-----
 - iv) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 33 y 61; y-----
 - b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (L-CDR)-1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 38-40, respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34;-----
 - iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34; o-----
 - iv) una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 34 y 62.-----
7. El anticuerpo anti-AXL o la porción de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque

- a) la cadena pesada de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada (H-CDR)-1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 55-57, respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53;-----
 - iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53; o-----
 - iv) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 53 y 61; y-----
- b) la cadena ligera de dicho anticuerpo comprende:-----
 - i) regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera (L-CDR)-1-3 que comprenden las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 58-60, respectivamente;-----
 - ii) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 90% a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54;-----
 - iii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54; o-----
 - iv) una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias

de aminoácidos de las SEQ ID N0: 54 y 62.-----

8. Un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, **caracterizado** porque dicho anticuerpo comprende las secuencias de aminoácidos H-CDR1-3 y L-CDR1-3 de:--
 - a) SEQ ID N0: 45-50, respectivamente;-----
 - b) SEQ ID N0: 15-20, respectivamente;-----
 - c) SEQ ID N0: 5-10, respectivamente;-----
 - d) SEQ ID N0: 25-30, respectivamente;-----
 - e) SEQ ID N0: 35-40, respectivamente; o-----
 - f) SEQ ID N0: 55-60, respectivamente.-----
9. Anticuerpo anti-AXL o porción de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque dicho anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena pesada y una secuencia de aminoácidos de dominio variable de cadena ligera que son al menos 90% idénticas a las secuencias de aminoácidos de:-----
 - a) SEQ ID N0: 43 y 44, respectivamente;-----
 - b) SEQ ID N0: 13 y 14, respectivamente;-----
 - c) SEQ ID N0: 3 y 4, respectivamente;-----
 - d) SEQ ID N0: 23 y 24, respectivamente;-----
 - e) SEQ ID N0: 33 y 34, respectivamente; o-----
 - f) SEQ ID N0: 53 y 54, respectivamente.-----
10. Anticuerpo anti-AXL o porción de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado** porque

dicho anticuerpo comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de:-----

- a) SEQ ID NO: 43 y 44, respectivamente;-----
- b) SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente;-----
- c) SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente;-----
- d) SEQ ID NO: 23 y 24, respectivamente;-----
- e) SEQ ID NO: 33 y 34, respectivamente; o-----
- f) SEQ ID NO: 53 y 54, respectivamente.-----

- 11. Anticuerpo anti-AXL de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, **caracterizado** porque el anticuerpo es una IgG.-----
- 12. Anticuerpo anti-AXL de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado** porque el anticuerpo es una IgG₁.-----
- 13. Anticuerpo anti-AXL de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, **caracterizado** porque el anticuerpo comprende al menos una mutación en la región FC.-----
- 14. El anticuerpo anti-AXL de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, **caracterizado** porque el anticuerpo es una IgG1 y comprende una mutación en una o ambas posiciones de aminoácidos de la cadena pesada 234 y 235, que están numeradas de acuerdo con el esquema de numeración IMGT®.-----
- 15. El anticuerpo anti-AXL de acuerdo con la reivindicación

14, **caracterizado** porque uno o ambos residuos de aminoácidos en las posiciones 234 y 235 están mutados de Leu a Ala.-----

16. Un anticuerpo anti-AXL **caracterizado** porque comprende:
- a) una cadena pesada (HC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 43 y 61 y una cadena ligera (LC) que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 44 y 62;-----
 - b) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 13 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14 y 62;-----
 - c) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 3 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 4 y 62;-----
 - d) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 23 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 24 y 62;-----
 - e) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 33 y 61 y una LC que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 34 y 62; o-----
 - f) una HC que comprende las secuencias de aminoácidos de

las SEQ ID NO: 53 y 61 y una LC que comprende las
secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 54 y
62.-----

17. El anticuerpo anti-AXL o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, **caracterizado** porque el anticuerpo o la porción de unión al antígeno tiene al menos una propiedad seleccionada de:-----
- a) se une al AXL humano con una KD de 3×10^{-8} M o menos;

 - b) se une a cynomolgus AXL con una KD de 8×10^{-8} M o menos;-----
 - c) no se une al ratón AXL;-----
 - d) se une al dominio Ig1 o Ig2 del AXL humano;-----
 - e) inhibe la unión de GAS6 a AXL humano;-----
 - f) inhibe la proliferación de células H1299 in vitro en presencia de GAS6;-----
 - g) no exhibe actividad agonista en ausencia de GAS6;---
 - h) inhibe la captación inducida por GAS6 de liposomas que contienen fosfatidilserina en células MDA-MB-468-AXL que expresan de manera estable AXL exógena;
y-----
 - i) inhibe el crecimiento tumoral in vivo.-----
18. El anticuerpo anti-AXL o porción de unión a antígeno de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado** porque

el anticuerpo o porción de unión a antígeno tiene al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o todas dichas propiedades.-----

19. Una composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.-----
20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, **caracterizada** porque comprende además un agente inmunoestimulador, una vacuna, un agente quimioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiangiogénico o un inhibidor de tirosina quinasa.----
21. Una molécula de ácido nucleico aislada **caracterizada** porque comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada o una porción de unión a antígeno de esta, o una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de esta, o ambas, del anticuerpo anti-AXL de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.---
22. La molécula de ácido nucleico aislada de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizada** porque dicha molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de nucleótidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 41, 42, 11, 12, 1, 2, 21, 22, 31, 32, 51 y 52.-----

23. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico aislada de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, **caracterizado** porque dicho vector comprende además una secuencia de control de la expresión unida operativamente a la secuencia de nucleótidos.-----
24. Una célula huésped, **caracterizada** porque una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada o una porción de unión a antígeno de esta, y una secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera o una porción de unión a antígeno de esta, del anticuerpo anti-AXL de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.---
25. Un método para producir un anticuerpo anti-AXL o una porción de unión a antígeno de este, **caracterizado** porque comprende proporcionar una célula huésped de acuerdo con la reivindicación 24, cultivar dicha célula huésped en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo o porción y aislar el anticuerpo o porción resultante parte.-----
26. Una molécula de unión biespecífica, **caracterizada** porque comprende la porción de unión al antígeno de uno o dos anticuerpos anti-AXL distintos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18.-----
27. Un método para tratar el cáncer en un paciente, **caracterizado** porque administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo anti-AXL

o la porción de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, o la molécula de unión biespecífica de acuerdo con la reivindicación 26.-----

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, **caracterizado** porque el cáncer está en un tejido seleccionado del grupo que consiste en piel, pulmón, intestino, colon, ovario, cerebro, próstata, riñón, tejidos blandos, sistema hematopoyético, cabeza y cuello, hígado, hueso, vejiga, mama, estómago, útero, cuello uterino y páncreas.-----
29. El método de acuerdo con la reivindicación 27, **caracterizado** porque el cáncer es melanoma, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, carcinoma de trompas de Falopio, carcinoma peritoneal primario, cáncer de endometrio, carcinoma urotelial, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, cáncer de recto, cáncer de próstata, mesotelioma, carcinoma de células escamosas, sarcoma, leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, linfocitos pequeños leucemia, síndrome mielodisplásico

- o linfoma de Hodgkin.-----
30. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 27-29, **caracterizado** porque comprende además administrar al paciente un agente inmunoestimulador, una vacuna, un agente quimioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiangiogénico, un inhibidor de tirosina quinasa o radioterapia.-----
31. Uso del anticuerpo anti-AXL o porción de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, o la molécula de unión biespecífica de acuerdo con la reivindicación 26 **caracterizado** porque es para la fabricación de un medicamento para cáncer en un paciente en un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27-30.--
32. El anticuerpo o la porción de unión a antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 o 20, o la molécula de unión biespecífica de acuerdo con la reivindicación 26, **caracterizado** porque es para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente en un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 27-30.-----
33. El método de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 27-30, el uso de acuerdo con la reivindicación 31, o el anticuerpo o la porción de unión al antígeno para su uso, la composición farmacéutica para su uso o la molécula de unión biespecífica para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, **caracterizado** porque el paciente es humano.-----

RESUMEN

La presente invención se refiere a anticuerpos anti-AXL y métodos para usarlos en el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de AXL, por ejemplo, cáncer.-----

Es TRADUCCIÓN fiel al idioma español del documento en idioma inglés que he tenido a la vista y al que me remito en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 5 días del mes de marzo del año 2021. -----



LAURA SILVIA DEMARCO
TRAD. PUBL. ID. INGLÉS
MAT. T° XIII F° 156 / CABA
INSCR. CTPCBA N° 4344

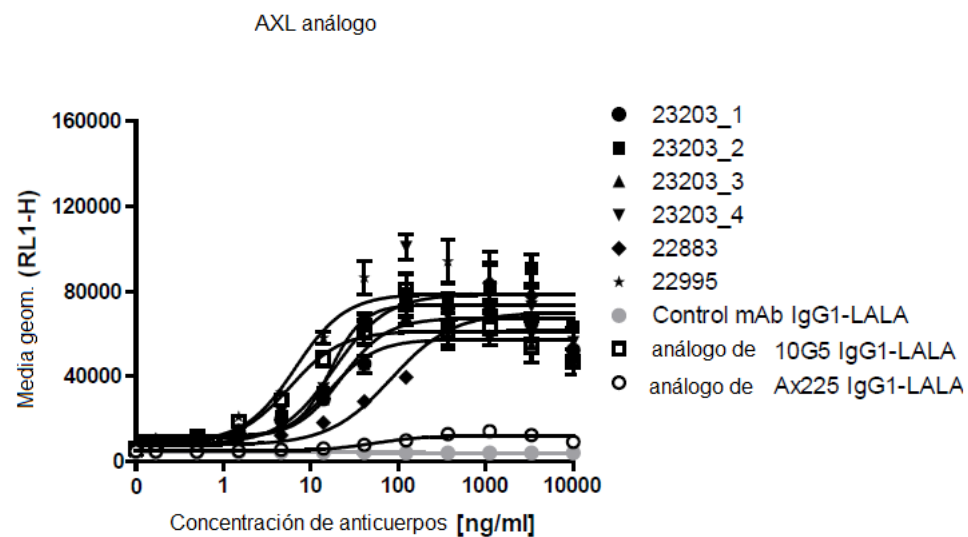


FIG. 1A

AXL de cynomolgus

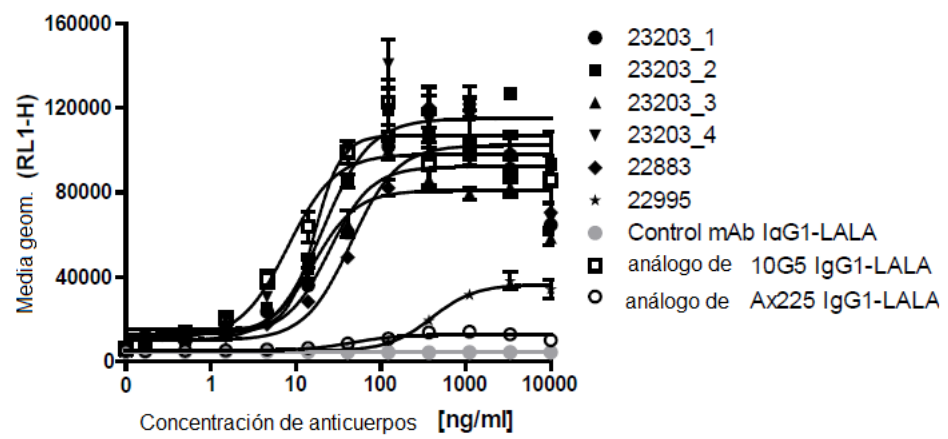


FIG. 1B

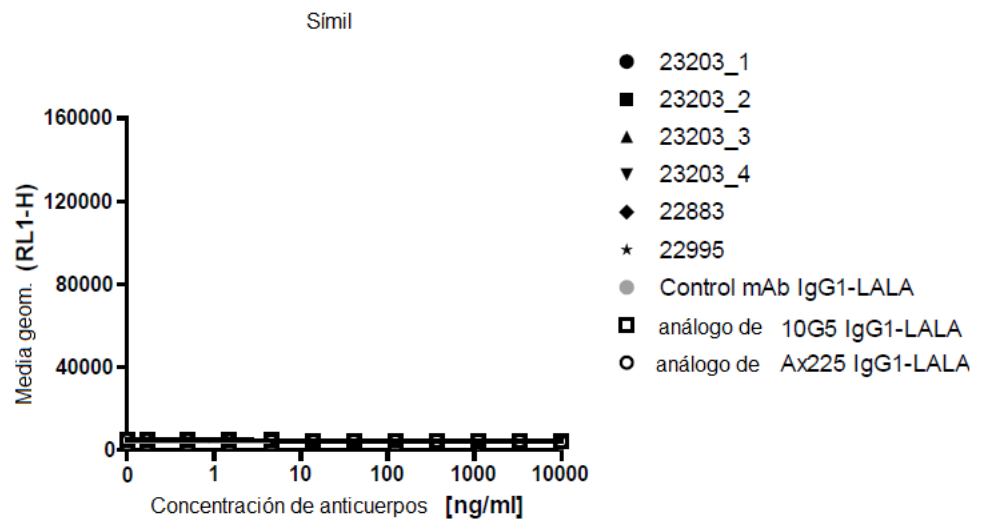


FIG. 1C

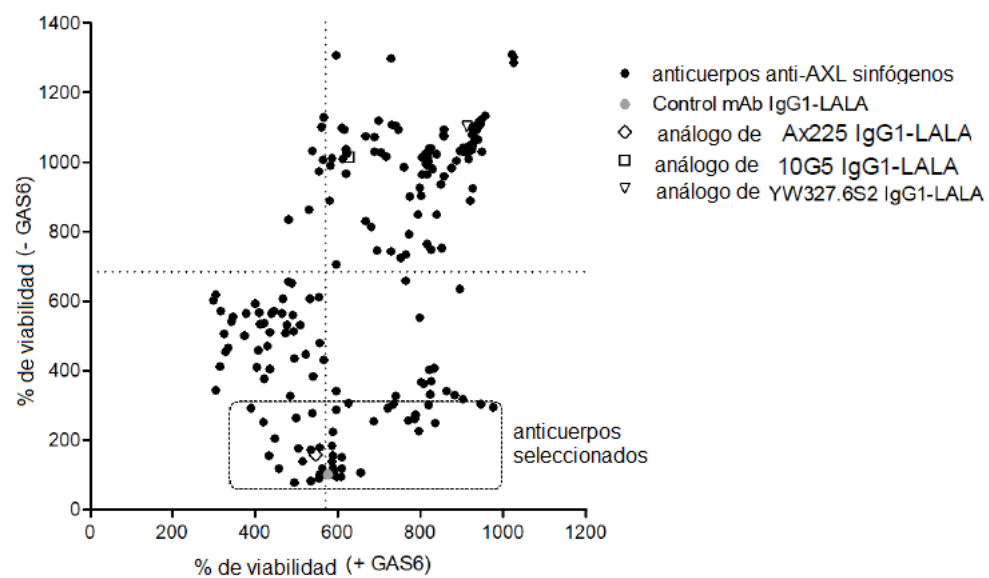


FIG. 2

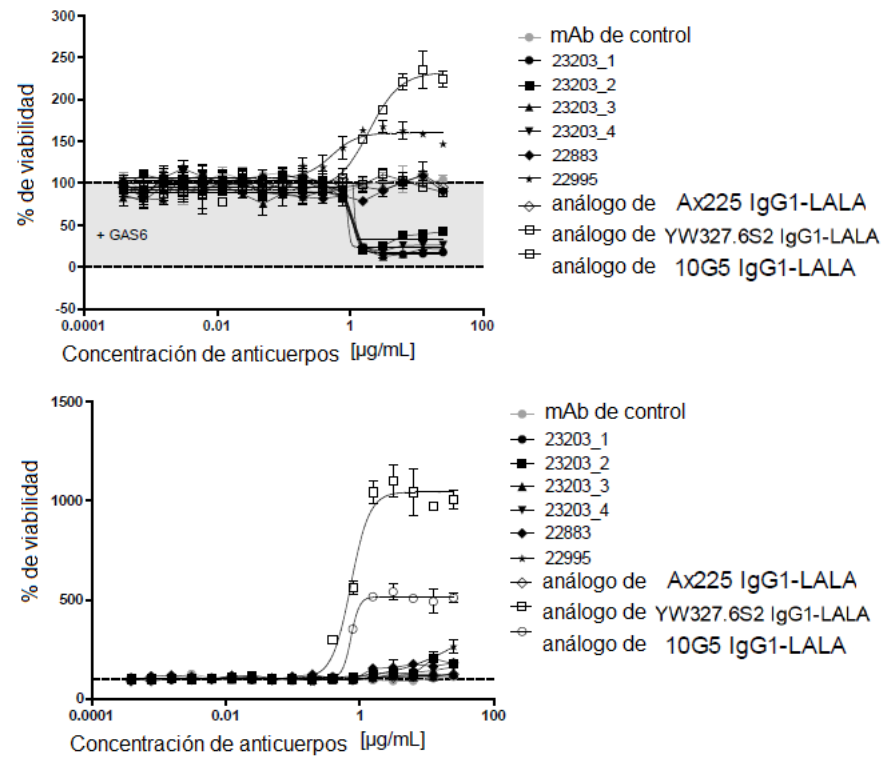


FIG. 3

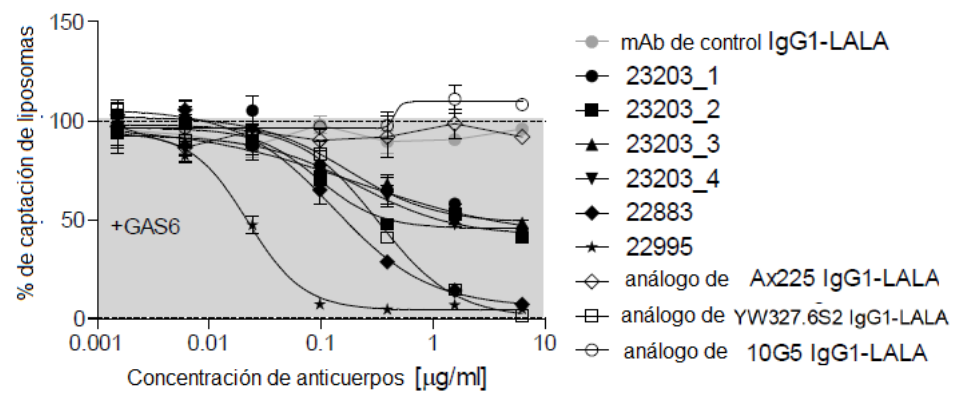


FIG. 4

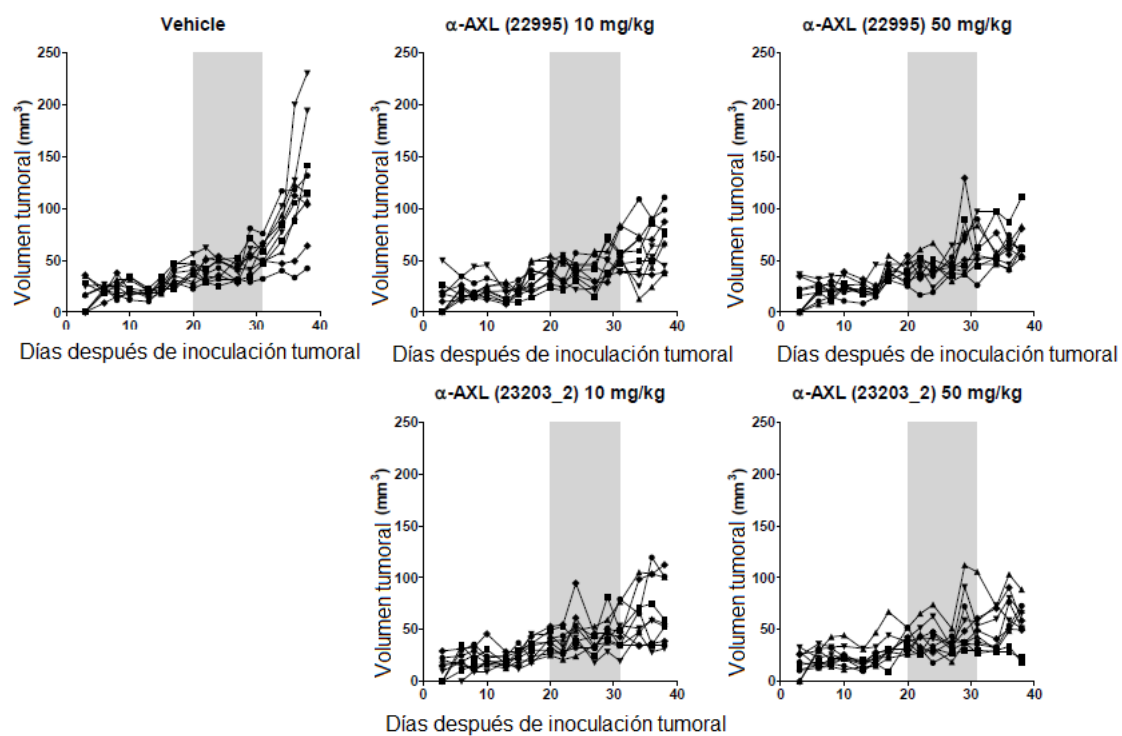


FIG. 5A

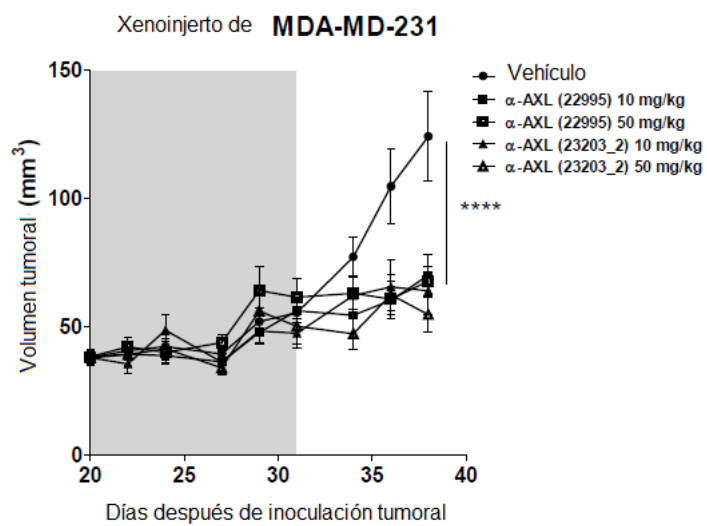


FIG. 5B

Anticuerpos capturados en superficie	Anticuerpos en solución			
	ID	Análogo de YW327.6S2 IgG1-LALA analogue	Análogo de 10G5	Gas-6
	22995	1.1	1.3	0.0
	23203-1	1.1	1.2	0.1
	Análogo de YW327.6S2 IgG1-LALA	0.0	1.6	-0.2
	Análogo de 10G5	1.2	-0.2	-0.2
	22883	3.9	-0.1	-2.7
	Anticuerpo de control	1.3	1.2	0.8

FIG. 6

Proteína	23203-1	22995	Análogo de 10G5	Análogo de YW327.6S2 IgG1-LALA
MoAXL ECD HuIg1	-0.3	0.6	0.9	1.0
MoAXL ECD HuIg2	1.0	-0.1	-0.3	0.9
MoAXL ECD HuFn1	-0.2	-0.1	-0.2	0.5
MoAXL ECD HuFn2	-0.2	-0.2	-0.3	0.8
HuAXL ECD	1.0	1.0	1.0	1.0

FIG. 7