ANTICUERPO ANTI-TLR7 HUMANO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención está relacionada con anticuerpos anti-receptor tipo Toll 7 humano (TLR) para tratar trastornos y enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En humanos, 10 tipos de TLRs, los cuales son moléculas de reconocimiento por de patrón, se conoce que están presentes y forman una familia. Entre ellos, el TLR7 (variante 1) es una proteína de transmembrana simple que consiste en 1049 aminoácidos, y la posibilidad de éste jugando un papel importante en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes, al detectar ARNs de cadena simple o monocatenario, y jugar un papel en la reacción de defensa biológica a través de la producción de interferones tipo I y citoquinas y similares, ha sido sugerido (Literatura No relacionada con Patente alguna 1). Además, el TLR7 (variante 2), el cual es una proteína de transmembrana simple compuesta por 1049 aminoácidos, también es conocida por tener la misma función que el TLR7 (variante 1) anterior (Literatura No relacionada con Patente alguna 2). En particular, existen muchos reportes que sugieren la participación del TLR7 en enfermedades tales como psoriasis y lupus eritematoso sistémico, y se espera que sea posible tratar tales enfermedades al inhibir las funciones del TLR7 (Literatura No relacionada con Patente alguna 3).

(003)

Mientras que la deficiencia de TLR7 actúa para reducir los síntomas en modelos de enfermedad, fármacos capaces de específicamente inhibir el TLR7 se consideran prometedores en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o similares, con base en reportes que sugieren que la deficiencia de TLR9 está involucrada en el progreso de la enfermedad (Literatura No relacionada con Patente alguna 4)

Hasta ahora, la investigación y desarrollo de ácidos nucleicos, compuestos de bajo peso molecular, y similares para inhibir TLR7 humano se han intentado, pero es difícil inhibir TLR7 humano específicamente utilizando ácidos nucleicos o compuestos de bajo peso molecular. Además, un anticuerpo de ratón anti-TLR7 de ratón se conoce como un anticuerpo contra TLR7 (Literatura de Patente 1), pero se han requerido de la investigación y desarrollo de nuevos inhibidores específicos de TLR7 humano.

Lista de Referencias

Literatura de patente

Literatura de Patente 1: Publicación Internacional No. WO 2014/174704

Literatura No relacionada con Patente alguna

Literatura No relacionada con Patente alguna 1: Takeuchi O, Akira S. Cell. 2010 Mar 19; 140 (6): 805-2

Literatura No relacionada con Patente alguna 2: Chuang TH, Ulevitch RJ, Eur Cytokine Netw. 2000 Sep; 11 (3): 372-8

Literatura No relacionada con Patente alguna 3: Lyn-Cook BD, Xie C, Oates J, Treadwell E, Word B, Hammons G, Wiley K. Mol Immunol. 2014 Sep; 61 (1): 38-43.

Literatura No relacionada con Patente alguna 4: Christensen SR, Shupe J, Nickerson K, Kashgarian M, Flavell RA, Shlomchik MJ Immunity. 2006 Sep; 25 (3): 417-28.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Problema Técnico

Es un objetivo de la presente invención el proporcionar un agente para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con la inflamación inmune, enfermedades alérgicas, infecciones, y cánceres.

Solución al problema

A fin de resolver los problemas antes mencionados, los inventores han buscado una sustancia que tenga el efecto de tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con inflamación inmune, enfermedades alérgicas, infecciones, y cánceres, y adquirieron un anticuerpo de ratón anti-TLR7 humano . Los inventores lograron la presente invención al humanizar el anticuerpo de ratón anti-TLR7 humano obtenido y además modificando las CDRs, marcos, y regiones variables del anticuerpo humanizado.

Es decir, la presente invención incluye los siguientes aspectos.

(1) Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que tiene las propiedades de:

(a) específicamente unirse a TLR7 humano o TLR7 de mono y no unirse a TLR7 de ratón o TLR7 de rata; y

(b) inhibir una función de TLR7 humano o TLR7 de mono.

(2) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (1) anterior, en donde el TLR7 humano es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 4, el TLR7 de mono es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 85, el TLR7 de mono es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 83, o el TLR7 de rata es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 84.

(3) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (1) o (2) anteriores, que tiene una actividad inhibidora competitiva para unirse a TLR7 humano con:

un anticuerpo que comprende una cadena pesada con una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 5 y una cadena ligera con una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 11;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada con una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7 y una cadena ligera con una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 13; o

un anticuerpo que comprende una cadena pesada con una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 15.

(4) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (3) anteriores, que comprende:

(a) una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 17, una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 18 y una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 19, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada, y una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 20, una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 21 y una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 22, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera;

(b) una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 23, una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 24 y una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 25, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada, y una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 26, una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 27 y una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 28, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera; o

(c) una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 29, una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 30 y una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 31, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada, y una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 32, una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 33 y una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 34, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera.

(5) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (4) anterior, que comprende:

una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 17, una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 18 y una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 19, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada; y

una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 20, una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 21 y una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 22, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera.

(6) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (5) anteriores, que comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 5 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 11;

(b) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 13; o

(c) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 9 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 15.

(7) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (6) anteriores, en donde una región constante es una región constante derivada de humano.

(8) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (7) anterior, que comprende:

(a) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 35 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 36;

(b) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 471 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 37 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 38, o

(c) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 470 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 39 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 234 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 40.

(9) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (8) anteriores, siendo humanizado.

(10) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (9) anterior, que comprende:

(I) una región variable de cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(a) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 41;

(b) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42;

(c) una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos 95% o más con la secuencia de (a) o (b); y

(d) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia (a) o (b) mediante

deleción, sustitución o adición de 1 a 10 aminoácidos; y

una región variable de cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(e) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43;

(f) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44;

(g) una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos 95% o más con la secuencia de (e) o (f); y

(h) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia (e) o (f) mediante deleción, sustitución o adición de 1 a 10 aminoácidos; o

(II) una región variable de cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(a) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 50;

(b) una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos 95% o más con la secuencia de (a); y

(c) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia (a) mediante deleción, sustitución o adición de 1 a 10 aminoácidos; y

una región variable de cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(d) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 51;

(e) una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos 95% o más con la secuencia de (d); y

(f) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia (d) mediante deleción, sustitución o adición de 1 a 10 aminoácidos.

(11) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (10) anterior, que comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 41 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43;

(b) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 41 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44;

(c) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43;

(d) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44; o

(e) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 50 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 51.

(12) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (11) anterior, que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42 y una región variable de cadena ligera que consiste en la

secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44.

(13) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (11) anterior, que comprende:

(a) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48;

(b) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49;

(c) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48;

(d) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49;

(e) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 462 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 47 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48;

(f) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 462 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 47 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49;

(g) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 471 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53; o

(h) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 468 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 54 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53.

(14) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (13) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49.

(15) Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que tiene las propiedades de:

(a) unirse específicamente a TLR7 humano,

(b) inhibir una función de TLR7 humano, y

(c) que comprende:

(1) una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 17, una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 18 y una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 19, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada, y una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 20, una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 21 y una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 22, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera;

(2) una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 23, una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 24 y una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 25, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada, y una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 26, una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 27 y una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 28, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera; o

(3) una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 29, una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 30 y una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 31, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada, y una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 32, una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 33 y una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 34, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera.

(16) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (15) anterior, que comprende:

una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 17, una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 18 y una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 19, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada; y

una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 20, una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 21 y una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 22, como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera.

(17) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (15) o (16) anteriores, que comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 5 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 11;

(b) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera que consiste en la

secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 13; o

(c) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 9 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 15.

(18) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (15) a (17) anteriores, en donde una región constante es una región constante derivada de humano.

(19) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (18) anterior, que comprende:

(a) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 35 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 36;

(b) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 471 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 37 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 38, o

(c) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 470 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 39 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 234 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 40.

(20) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (15) a (19) anteriores, siendo humanizado.

(21) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (20) anterior, que comprende:

(I) una región variable de cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(a) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 41;

(b) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42;

(c) una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos 95% o más con la secuencia de (a) o (b); y

(d) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia (a) o (b) mediante deleción, sustitución o adición de 1 a 10 aminoácidos; y

una región variable de cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(e) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43;

(f) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44;

(g) una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos 95% o más con la secuencia de (e) o (f); y

(h) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia (e) o (f) mediante deleción, sustitución o adición de 1 a 10 aminoácidos; o

(II) una región variable de cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(a) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 50;

(b) una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos 95% o más con la secuencia de (a); y

(c) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia (a) mediante deleción, sustitución o adición de 1 a 10 aminoácidos; y

una región variable de cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(d) la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 51;

(e) una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos 95% o más con la secuencia de (d); y

(f) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia (d) mediante deleción, sustitución o adición de 1 a 10 aminoácidos.

(22) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (21) anterior, que comprende:

(a) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 41 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43;

(b) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 41 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44;

(c) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43;

(d) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44; o

(e) una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 50 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 51.

(23) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (22) anterior, que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42 y una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44.

(24) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (22) anterior, que comprende:

(a) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48;

(b) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49;

(c) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48;

(d) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49;

(e) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 462 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 47 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48;

(f) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 462 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 47 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49;

(g) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 471 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53; o

(h) una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 468 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 54 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53.

(25) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con (24) anterior, que comprende una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49.

(26) Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que comprende una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48.

(27) Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que comprende una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48.

(28) Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que comprende una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos

expuesta en la SEQ ID NO: 49.

(29) Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que comprende una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 462 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 47 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49.

(30) Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que comprende una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 471 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53.

(31) Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que comprende una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 468 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 54 y una cadena ligera que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53.

(32) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (26) a (31) anteriores, que tiene las propiedades de:

(a) unirse específicamente a TLR7 humano; y

(b) inhibir una función de TLR7 humano.

(33) El fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (32) anteriores, en donde el fragmento de unión al antígeno se selecciona del grupo que consiste en Fab, F(ab)2, Fab' y Fv.

(34) Un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (33) anteriores.

(35) El polinucleótido de acuerdo con (34) anterior, que comprende:

(1) una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 17, una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 18 y una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 19, y una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 20, una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 21 y una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 22;

(2) una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 23, una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 24 y una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 25, y una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 26, una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en

la SEQ ID NO: 27 y una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 28; o

(3) una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 29, una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 30 y una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 31, y una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 32, una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 33 y una secuencia de polinucleótidos que codifica una CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 34.

(36) El polinucleótido de acuerdo con (35) anterior, que comprende:

(I) una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

(a) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 77;

(b) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 78; y

(c) una secuencia de polinucleótidos de un polinucleótido el cual se hibrida con un polinucleótido que consiste en una secuencia de polinucleótidos complementaria a la secuencia de polinucleótidos (a) o (b) bajo condiciones rigurosas; y

una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

(d) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 79;

(e) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 80; y

(f) una secuencia de polinucleótidos de un polinucleótido el cual se hibrida con un polinucleótido que consiste en una secuencia de polinucleótidos complementaria a la secuencia de polinucleótidos (d) o (e) bajo condiciones rigurosas; o

(II) una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

(a) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 81; y

(b) una secuencia de polinucleótidos de un polinucleótido el cual se hibrida con un polinucleótido que consiste en una secuencia de polinucleótidos complementaria a la secuencia de polinucleótidos (a) bajo condiciones rigurosas; y

una secuencia de polinucleótidos seleccionada del grupo que consiste en:

(c) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 82; y

(d) una secuencia de polinucleótidos de un polinucleótido el cual se hibrida con un polinucleótido que consiste en una secuencia de polinucleótidos complementaria a la secuencia de polinucleótidos (c) bajo condiciones rigurosas.

(37) El polinucleótido de acuerdo con (36) anterior, que comprende:

(a) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 77 y una secuencia de polinucleótidos que codifica la región

variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 79;

(b) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 77 y una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 80;

(c) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 78 y una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 79;

(d) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 78 y una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 80; o

(e) una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada expuesta en la SEQ ID NO: 81 y una secuencia de polinucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera expuesta en la SEQ ID NO: 82.

(38) Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de acuerdo con cualquiera de (34) a (37) anteriores.

(39) Una célula hospedera transformada con el vector de expresión de acuerdo con (38) anterior.

(40) La célula hospedera de acuerdo con (39) anterior, en donde la célula hospedera es una célula eucariota.

(41) Un método para producir un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo, que comprende los pasos de:

cultivar la célula hospedera de acuerdo con (39) o (40) anteriores; y

recolectar el anticuerpo o el fragmento de interés del cultivo obtenido en el paso anterior.

(42) Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo obtenido mediante el método de producción de acuerdo con (41).

(43) El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (32) anteriores, que comprende una o más modificaciones seleccionadas del grupo que consiste en glicosilación a N-enlace, glicosilación a O-enlace, procesamiento N-terminal, procesamiento C-terminal, desamidación, isomerización de ácido aspártico, oxidación de metionina, adición de un residuo de metionina a la N-terminal, amidación de un residuo de prolina, y deleción de uno o dos aminoácidos en la terminal carboxilo de la cadena pesada.

(44) El anticuerpo de acuerdo con (43) anterior, que comprende: dos cadenas pesadas que consisten en un tipo de o una combinación de cualquiera de dos tipos de cadenas pesadas seleccionadas del grupo que consiste en la longitud completa y variantes de deleción con uno o dos aminoácidos eliminados en la terminal carboxilo.

(45) El anticuerpo de acuerdo con (44) anterior, en donde un aminoácido es eliminado en la terminal carboxilo en cada una de las dos cadenas pesadas.

(46) El anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (43) a (45) anteriores, en donde un residuo de prolina en la terminal carboxilo de la cadena pesada es además amidado.

(47) Una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir una enfermedad, que comprende: al menos uno de los anticuerpos o los fragmentos de unión al antígeno de los anticuerpos de acuerdo con (1) a (33) y (42) a (46) anteriores, o el vector de expresión de acuerdo

con (38) como un ingrediente activo.

(48) La composición farmacéutica de acuerdo con (47) anterior, para tratar una enfermedad causada por una función de TLR7 humano.

(49) La composición farmacéutica de acuerdo con (48) anterior, en donde la enfermedad causada por una función de TLR7 humano es una enfermedad relacionada con inflamación inmune, una enfermedad alérgica, una infección o un cáncer.

(50) La composición farmacéutica de acuerdo con (49) anterior, en donde la enfermedad relacionada con inflamación inmune es lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still del adulto, espondilitis anquilosante, esclerodermia sistémica, polimiositis, dermatomiositis, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad mixta del tejido conectivo o distrofia muscular.

(51) La composición farmacéutica de acuerdo con (49) o (50) anterior, en donde la enfermedad relacionada con inflamación inmune es lupus eritematoso sistémico.

(52) La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de (47) a (51) anteriores, para ser utilizada en combinación con un inmunosupresor, un fármaco anti-inflamatorio, un agente antialérgico, un agente antiinfeccioso, o un agente anticanceroso.

(53) Un método para tratar una enfermedad causada por una función de TLR7 humano, que comprende: administrar al menos uno de los anticuerpos o los fragmentos de unión al antígeno de los anticuerpos de acuerdo con (1) a (33) y(42) a (46) anteriores a un individuo.

(54) Un método para tratar una enfermedad causada por una función de TLR7 humano, que comprende administrar al menos uno de los anticuerpos o los fragmentos de unión al antígeno de los anticuerpos de acuerdo con (1) a (33) y(42) a (46) anteriores junto con un inmunosupresor, un fármaco anti-inflamatorio, un agente antialérgico, un agente antiinfeccioso, o un agente anticanceroso, simultáneamente, por separado o secuencialmente a un individuo.

(55) El método de tratamiento de acuerdo con (53) o (54) anteriores, en donde la enfermedad causada por una función de TLR7 humano es una enfermedad relacionada con inflamación inmune, una enfermedad alérgica, una infección o un cáncer.

(56) El método de tratamiento de acuerdo con (55) anterior, en donde la enfermedad relacionada con inflamación inmune es lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still del adulto, espondilitis anquilosante, esclerodermia sistémica, polimiositis, dermatomiositis, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad mixta del tejido conectivo o distrofia muscular.

(57) El método de tratamiento de acuerdo con (55) o (56) anteriores, en donde la enfermedad relacionada con inflamación inmune es lupus eritematoso sistémico.

(58) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (33) y (42) a (46) anteriores, o el vector de expresión de acuerdo con (38) anterior, para ser utilizados para tratar o prevenir una enfermedad causada por una función de TLR7 humano.

(59) El anticuerpo, el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo, o el vector de expresión de acuerdo con (58) anterior, en donde la enfermedad causada por una función de TLR7 humano es una enfermedad relacionada con inflamación inmune, una enfermedad alérgica, una infección o un cáncer.

(60) El anticuerpo, el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo, o el vector de

expresión de acuerdo con (59) anterior, en donde la enfermedad relacionada con inflamación inmune es lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still del adulto, espondilitis anquilosante, esclerodermia sistémica, polimiositis, dermatomiositis, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad mixta del tejido conectivo o distrofia muscular.

(61) El anticuerpo, el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo, o el vector de expresión de acuerdo con (59) o (60) anterior, en donde la enfermedad relacionada con inflamación inmune es lupus eritematoso sistémico.

(62) El anticuerpo, el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo, o el vector de expresión de acuerdo con cualquiera de (58) a (61) anteriores, para ser utilizados en combinación con un inmunosupresor, un fármaco anti-inflamatorio, un agente antialérgico, un agente antiinfeccioso, o un agente anticanceroso.

(63) El uso del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de acuerdo con cualquiera de (1) a (33) y (42) a (46) anteriores, o el vector de expresión de acuerdo con (38) anterior, para producir un agente terapéutico o un agente preventivo para una enfermedad causada por una función de TLR7 humano.

(64) El uso de acuerdo con (63) anterior, en donde la enfermedad causada por una función de TLR7 humano es una enfermedad relacionada con inflamación inmune, una enfermedad alérgica, una infección o un cáncer.

(65) El uso de acuerdo con (64) anterior, en donde la enfermedad relacionada con inflamación inmune es lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still del adulto, espondilitis anquilosante, esclerodermia sistémica, polimiositis, dermatomiositis, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad mixta del tejido conectivo o distrofia muscular.

(66) El uso de acuerdo con (64) o (65) anteriores, en donde la enfermedad relacionada con inflamación inmune es lupus eritematoso sistémico.

(67) El uso de acuerdo con cualquiera de (63) a (66) anteriores, en donde el agente terapéutico o el agente preventivo se usa en combinación con un inmunosupresor, un fármaco anti-inflamatorio, un agente antialérgico, un agente antiinfeccioso, o un agente anticanceroso.

Efectos Ventajosos de la Invención

De acuerdo con la presente invención, puede ser obtenido un agente que tiene un mecanismo de acción de inhibir una función de TLR7 para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con inflamación inmune, enfermedades alérgicas, infecciones, y cánceres.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[Figura 1] Figura 1 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 2) de TLR7 humano (variante 1).

[Figura 2] Figura 2 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 4) de TLR7 humano (variante 2).

[Figura 3] Figura 3 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 83) de TLR7 de ratón.

[Figura 4] Figura 4 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 84) de TLR7

de rata.

[Figura 5] Figura 5 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 85) de TLR7 de mono.

[Figura 6] Figura 6 es una gráfica que muestra que el anticuerpo AT01, el anticuerpo NB7, y el anticuerpo FAN2 suprimen la producción de IL-6 a partir de células mononucleares de sangre periférica humanas (las cuales de aquí en adelante serán referidas como PBMCs) tratadas con CL-264 en una manera dependiente de concentración.

[Figura 7] Figura 7 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 35) de la cadena pesada del anticuerpo cAT01, la cual incluye la secuencia de señal de la misma, y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 36) de la cadena ligera del anticuerpo cAT01, la cual incluye la secuencia de señal de la misma. En la secuencia de aminoácidos de cadena pesada, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 135 es la región variable de cadena pesada, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 136 a 465 es la región constante de cadena pesada. En la secuencia de aminoácidos de cadena ligera, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 20 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 126 es la región variable de cadena ligera, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 127 a 233 es la región constante de cadena ligera.

[Figura 8] Figura 8 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 37) de la cadena pesada del anticuerpo cNB7, la cual incluye la secuencia de señal de la misma, y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 38) de la cadena ligera del anticuerpo cNB7, la cual incluye la secuencia de señal de la misma. En la secuencia de aminoácidos de cadena pesada, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 141 es la región variable de cadena pesada, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 142 a 471 es la región constante de cadena pesada. En la secuencia de aminoácidos de cadena ligera, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 20 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 126 es la región variable de cadena ligera, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 127 a 233 es la región constante de cadena ligera.

[Figura 9] Figura 9 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 39) de la cadena pesada del anticuerpo cFAN2, la cual incluye la secuencia de señal de la misma, y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 40) de la cadena ligera del anticuerpo cFAN2, la cual incluye la secuencia de señal de la misma. En la secuencia de aminoácidos de cadena pesada, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 140 es la región variable de cadena pesada, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 141 a 470 es la región constante de cadena pesada. En la secuencia de aminoácidos de cadena ligera, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 20 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 127 es la región variable de cadena ligera, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 128 a 234 es la región constante de cadena ligera.

[Figura 10] Figura 10 es una gráfica que muestra que cAT01, cNB7, y cFAN2, los cuales son anticuerpos quiméricos anti-TLR7 humano, suprimen la producción de IL-6 de PBMCs tratadas con CL-264 en una manera dependiente de concentración.

[Figura 11] Figura 11 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 45) de la cadena pesada de huAT01_H1_IgG1LALA, la cual incluye la secuencia de señal de la misma, y la cual es una cadena pesada humanizada. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones

1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 135 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 136 a 465 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 45 a 54 es la CDRH1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 69 a 78 es la CDRH2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 118 a 124 es la CDRH3.

[Figura 12] Figura 12 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 46) de la cadena pesada de huAT01_H3_IgG1LALA, la cual incluye la secuencia de señal de la misma, y la cual es una cadena pesada humanizada. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 135 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 136 a 465 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 45 a 54 es la CDRH1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 69 a 78 es la CDRH2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 118 a 124 es la CDRH3.

[Figura 13] Figura 13 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 47) de la cadena pesada de huAT01_H3_IgG4Pro, la cual incluye la secuencia de señal de la misma, y la cual es una cadena pesada humanizada. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 135 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 136 a 462 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 45 a 54 es la CDRH1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 69 a 78 es la CDRH2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 118 a 124 es la CDRH3.

[Figura 14] Figura 14 muestra la comparación de la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 5) de la región variable de cAT01_H, la cual es la cadena pesada del anticuerpo cAT01 quimérico (el cual será referido de aquí en adelante como cAT01_H), la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 41) de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humanizado huAT01_H1_IgG1LALA (el cual será referido de aquí en adelante como huAT01_H1), y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 42) de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humanizado huAT01_H3_IgG1LALA (el cual será referido de aquí en adelante como huAT01_H3). En las secuencias de huAT01_H1 y huAT01_H3, el símbolo "·" representa el mismo residuo de aminoácido que aquel de cAT01_H, y un residuo de aminoácido sustituido se muestra en el sitio donde el residuo de aminoácidos es descrito.

[Figura 15] Figura 15 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 48) de la cadena ligera de huAT01_L1, la cual incluye la secuencia de señal de la misma y la cual es una cadena ligera humanizada. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 20 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 126 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 127 a 233 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 44 a 54 es la CDRL1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70 a 76 es la CDRL2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 109 a 116 es la CDRL3.

[Figura 16] Figura 16 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 49) de la cadena ligera de huAT01_L2, la cual incluye la secuencia de señal de la misma y la cual es una cadena ligera humanizada. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 20 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 126 es la región variable, y

la secuencia de aminoácidos en las posiciones 127 a 233 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 44 a 54 es la CDRL1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70 a 76 es la CDRL2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 109 a 116 es la CDRL3.

[Figura 17] Figura 17 muestra la comparación de la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 11) de la región variable de cAT01_L, la cual es la cadena ligera del anticuerpo cAT01 quimérico (el cual será referido de aquí en adelante como cAT01_L), la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 43) de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humanizado huAT01_L1 (el cual será referido de aquí en adelante como huAT01_L1), y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 44) de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humanizado huAT01_L2 (el cual será referido de aquí en adelante como huAT01_L2). En las secuencias de huAT01_L1 y huAT01_L2, el símbolo "·" representa el mismo residuo de aminoácido que aquel de cAT01_L, y un residuo de aminoácido sustituido se muestra en el sitio donde el residuo de aminoácidos es descrito.

[Figura 18] Figura 18 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 52) de la cadena pesada de huNB7_H3_IgG1LALA, la cual incluye la secuencia de señal de la misma y la cual es una cadena pesada humanizada. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 141 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 142 a 471 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 45 a 55 es la CDRH1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70 a 78 es la CDRH2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 118 a 130 es la CDRH3.

[Figura 19] Figura 19 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 54) de la cadena pesada de huNB7_H3_IgG4Pro, la cual incluye la secuencia de señal de la misma y la cual es una cadena pesada humanizada. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 141 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 142 a 468 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 45 a 55 es la CDRH1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70 a 78 es la CDRH2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 118 a 130 es la CDRH3.

[Figura 20] Figura 20 muestra la comparación de la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 7) de la región variable de cNB7_H, la cual es la cadena pesada del anticuerpo cNB7 quimérico (el cual será referido de aquí en adelante como cNB7_H) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 50) de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humanizado huNB7_H3_IgG1LALA (el cual será referido de aquí en adelante como huNB7_H3). En huNB7_H3, el símbolo "·" representa el mismo residuo de aminoácido que aquel de cNB7_H, y un residuo de aminoácido sustituido se muestra en el sitio donde el residuo de aminoácidos es descrito.

[Figura 21] Figura 21 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 53) de la cadena ligera de huNB7_L3, la cual incluye la secuencia de señal de la misma y la cual es una cadena ligera humanizada. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 20 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 126 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 127 a 233 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 44 a 54 es la CDRL1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70 a 76 es la CDRL2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 109 a 116 es la

CDRL3.

[Figura 22] Figura 22 muestra la comparación de la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 13) de la región variable de cNB7_L, la cual es la cadena ligera del anticuerpo cNB7 quimérico (el cual será referido de aquí en adelante como cNB7_L) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 51) de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humanizado huNB7_L3 (el cual será referido de aquí en adelante como huNB7_L3). En huNB7_L3, el símbolo "·" representa el mismo residuo de aminoácido que aquel de cNB7_L, y un residuo de aminoácido sustituido se muestra en el sitio donde el residuo de aminoácidos es descrito.

[Figura 23] Figura 23 es una gráfica que muestra que los anticuerpos anti-TLR7 humano humanizados (huAT01_H1L1_IgG1LALA, huAT01_H3L1_IgG1LALA, huAT01_H3L2_IgG1LALA, huAT01_H3L2_IgG4Pro, huNB7_H3L3_IgG1LALA, y huNB7_H3L3_IgG4Pro) suprimen la producción de IL-6 de PBMCs humanas tratadas con CL-264 en una manera dependiente de concentración.

[Figura 24] Figura 24-1 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 17) de la CDRH1 del anticuerpo AT01, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 18) de la CDRH2 del mismo, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 19) de la CDRH3 del mismo, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 20) de la CDRL1 del mismo, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 21) de la CDRL2 del mismo, y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 22) de la CDRL3 del mismo. Figura 24-2 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 23) de la CDRH1 del anticuerpo NB7, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 24) de la CDRH2 del mismo, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 25) de la CDRH3 del mismo, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 26) de la CDRL1 del mismo, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 27) de la CDRL2 del mismo, y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 28) de la CDRL3 del mismo. Figura 24-3 muestra la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 29) de la CDRH1 del anticuerpo FAN2, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 30) de la CDRH2 del mismo, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 31) de la CDRH3 del mismo, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 32) de la CDRL1 del mismo, la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 33) de la CDRL2 del mismo, y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 34) de la CDRL3 del mismo.

[Figura 25] Figura 25 muestra los resultados de un análisis de citometría de flujo sobre la unión a un antígeno (TLR7 humano: variante 1) del anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado (huAT01_H3L2_IgG1LALA) y es una gráfica que muestra la unión específica al antígeno.

[Figura 26] Figura 26 muestra los resultados de un análisis de citometría de flujo sobre la unión a un antígeno (TLR7 humano: variante 2) del anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado (huAT01_H3L2_IgG1LALA) y es una gráfica que muestra la unión específica al antígeno.

[Figura 27] Figura 27 muestra los resultados de un análisis de citometría de flujo sobre la unión a un antígeno (TLR7 de mono) del anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado (huAT01_H3L2_IgG1LALA) y es una gráfica que muestra la unión específica al antígeno.

[Figura 28] Figura 28 muestra los resultados de un análisis de citometría de flujo sobre la unión a un antígeno (TLR7 de ratón) del anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado (huAT01_H3L2_IgG1LALA) y es una gráfica que muestra la no unión al antígeno.

[Figura 29] Figura 29 muestra los resultados de un análisis de citometría de flujo sobre la unión a un antígeno (TLR7 de rata) del anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado (huAT01_H3L2_IgG1LALA) y es una gráfica que muestra la no unión al antígeno.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En esta descripción, el término "gen" incluye no solo ADN pero también ARNm, ADNc, y ARNc.

En esta descripción, el término "polinucleótido" se utiliza en el mismo significado como "ácido nucleico" y también incluye ADN, ARN, sondas, oligonucleótidos, y cebadores.

En esta descripción, los términos "polipéptido" y "proteína" se utilizan sin distinción.

En esta descripción, el término "fracción de ARN" significa una fracción que contiene ARN.

En esta descripción, el término "células" incluye células en individuos animales y células cultivadas.

En esta descripción, el término "TLR7" se usa para tener el mismo significado que proteína TLR7.

En esta descripción, el término "fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo" significa un fragmento parcial de un anticuerpo que tiene actividad de unión a un antígeno e incluye Fab, F(ab')2, Fv, scFv, diacuerpos, anticuerpos lineales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo, y similares. Además, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo también incluye Fab' el cual es un fragmento monovalente en una región variable de un anticuerpo obtenido al tratar F(ab')2 bajo condiciones reductoras. Sin embargo, no existe limitación a estas moléculas siempre y cuando el fragmento tenga una habilidad para unirse a un antígeno. Además, el fragmento de unión al antígeno incluye no solo aquellos obtenidos al tratar una molécula de longitud completa de una proteína de anticuerpo con una enzima adecuada pero también una proteína producida en una célula hospedera adecuada usando un gen de anticuerpo genéticamente diseñado.

Las regiones determinantes de complementariedad (CDR: Regiones Determinantes de Complementariedad) se sabe que están presentes en tres puntos en cada una de las cadenas pesada y ligera de una molécula de anticuerpo. Las regiones determinantes de complementariedad, las cuales también se llaman regiones hipervariables, están presentes en las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras de un anticuerpo en sitios donde la variabilidad de la estructura primaria es particularmente alta. En la estructura primaria de la cadena de polipéptido en cada una de las cadenas pesadas y ligeras, las regiones determinantes de complementariedad están presentes de manera separada en tres puntos. Con respecto a las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo, las regiones determinantes de complementariedad de la cadena pesada se expresan como CDRH1, CDRH2, y CDRH3 del lado amino-terminal de la secuencia de aminoácidos de cadena pesada, y las regiones determinantes de complementariedad de la cadena ligera se expresan como CDRL1, CDRL2, y CDRL3 del lado amino-terminal de la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera, en esta descripción. Estos sitios están adyacentes entre sí en la estructura tri-dimensional y determinan la especificidad para el antígeno a unirse. Además, la secuencia de la cadena amino de cada CDR se describe de acuerdo con la definición AbM (Martin, A. C. R., Cheetham, J. C. and Rees, A. R. (1989) Proc. Natl Acad. Sci. USA, 86, 9268-9272).

En la presente invención, la frase "se hibrida bajo condiciones rigurosas" significa hibridarse a 68°C en una solución de hibridación comercialmente disponible, Solución de Hibridación ExpressHyb (Clontech Laboratories, Inc.) o se hibrida bajo condiciones las cuales permiten la

hibridación a 68°C en la presencia de 0.7 a 1.0-M NaCl usando un filtro al cual el ADN es inmovilizado y la identificación subsecuente al lavar a 68°C usando una solución SSC de 0.1 a una concentración de 2 veces (SSC de concentración de 1 vez compuesta de 150-mM de NaCl y 15-mM citrato de sodio) o condiciones equivalentes a las mismas.

1. TLR7

El TLR7 humano utilizado en la presente invención puede purificarse directamente a partir de células B o células dendríticas humanas o prepararse al ajustar las fracciones de membrana celular de las células antes mencionadas para usarse. Además, el TLR7 humano puede obtenerse mediante la síntesis *in vitro* o producción en células hospederas mediante ingeniería genética. En la ingeniería genética, el TLR7 humano se expresa específicamente al estar integrado en un vector capaz de expresar ADNc de TLR7 humano, seguido por la síntesis en una solución que contiene enzimas, sustratos, y sustratos de energía que son necesarios para transcripción y traducción, o el TLR7 humano es expresado mediante la transformación de células hospederas de otros procariotas o eucariotas, de manera que una proteína puede obtenerse.

De manera similar, TLR7 de mono, TLR7 de ratón, y TLR7 de rata pueden purificarse directamente a partir de células que expresan TLR7 de monos, ratones, y ratas, respectivamente, y utilizarse, o prepararse al ajustar las fracciones de membrana celular de las células antes mencionadas para usarse. Además, el TLR7 de mono, TLR7 de ratón, y TLR7 de rata pueden obtenerse mediante la síntesis *in vitro* o producción en células hospederas mediante ingeniería genética.

Las secuencias de polinucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de TLR7 humano (variante 1) y TLR7 humano (variante 2) se exponen en la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 3), respectivamente en el Listado de Secuencias, y las secuencias de aminoácidos de TLR7 humano (variante 1) y TLR7 humano (variante 2) se exponen en la SEQ ID NO: 2 y la SEQ ID NO: 4, respectivamente en el Listado de Secuencias.

El ADNc de TLR7 humano puede obtenerse, por ejemplo, mediante el método así llamado PCR, con reacción en cadena de polimerasa (que de aquí en adelante será referido como "PCR") (Saiki, R. K., et al., Science, (1988) 239, 487-49) usando una biblioteca de ADNc de un órgano que expresa el ARNm de TLR7 humano como una plantilla y un cebador el cual amplifica específicamente el ADNc de TLR7 humano.

El ADNc de TLR7 humano también incluye un polinucleótido el cual se hibrida con un polinucleótido que consiste en una secuencia de nucleótidos complementaria a la secuencia de nucleótidos que codifica TLR7 humano bajo condiciones rigurosas y codifica una proteína que tiene una actividad biológica equivalente a TLR7 humano. Además, el ADNc de TLR7 humano también incluye una variante de empalme transcrita a partir del locus del gen TLR7 humano o un polinucleótido el cual se hibrida con la variante de empalme bajo condiciones rigurosas y codifica una proteína que tiene una actividad biológica equivalente a TLR7 humano.

Además, el TLR7 humano también incluye una proteína la cual consiste en la secuencia de aminoácidos de TLR7 humano o la secuencia de aminoácidos que excluye la secuencia de señal con uno, dos, tres, cuatro, o cinco aminoácidos sustituidos, eliminados, o agregados y tiene una actividad biológica equivalente a TLR7 humano. Además, el TLR7 humano también incluye una proteína la cual consiste en la secuencia de aminoácidos codificada por la variante de empalme

transcrita del locus del gen de TLR7 humano o la secuencia de aminoácidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco aminoácidos sustituidos, eliminados, o agregados y tiene una actividad biológica equivalente a TLR7 humano.

La secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de TLR7 de mono se expone en la SEQ ID NO: 58 en el Listado de Secuencias, y la secuencia de aminoácidos de TLR7 de mono se expone en la SEQ ID NO: 85 en el Listado de Secuencias.

El ADNc de TLR7 de mono puede obtenerse, por ejemplo, mediante el método de PCR usando una biblioteca de ADNc de un órgano que expresa el ARNm de TLR7 de mono como una plantilla y un cebador el cual amplifica específicamente el ADNc de TLR7 de mono.

El ADNc de TLR7 de mono también incluye un polinucleótido el cual se hibrida con un polinucleótido que consiste en una secuencia de nucleótidos complementaria a la secuencia de nucleótidos que codifica TLR7 de mono bajo condiciones rigurosas y codifica una proteína que tiene una actividad biológica equivalente a TLR7 de mono. Además, el ADNc de TLR7 de mono también incluye una variante de empalme transcrita a partir del locus del gen TLR7 de mono o un polinucleótido el cual se hibrida con la variante de empalme bajo condiciones rigurosas y codifica una proteína que tiene una actividad biológica equivalente a TLR7 de mono.

Además, el TLR7 de mono también incluye una proteína la cual consiste en la secuencia de aminoácidos de TLR7 de mono o la secuencia de aminoácidos que excluye la secuencia de señal con uno, dos, tres, cuatro, o cinco aminoácidos sustituidos, eliminados, o agregados y tiene una actividad biológica equivalente a TLR7 mono. Además, el TLR7 de mono también incluye una proteína la cual consiste en la secuencia de aminoácidos codificada por la variante de empalme transcrita del locus del gen de TLR7 de mono o la secuencia de aminoácidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco aminoácidos sustituidos, eliminados, o agregados y tiene una actividad biológica equivalente a TLR7 de mono.

La secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de TLR7 de mono se expone en la SEQ ID NO: 58 en el Listado de Secuencias, y la secuencia de aminoácidos de TLR7 de mono se expone en la SEQ ID NO: 85 en el Listado de Secuencias.

El ADNc de TLR7 de mono puede obtenerse, por ejemplo, mediante el método de PCR usando una biblioteca de ADNc de un órgano que expresa el ARNm de TLR7 de mono como una plantilla y un cebador el cual amplifica específicamente el ADNc de TLR7 de mono.

La secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de TLR7 de ratón se expone en la SEQ ID NO: 56 en el Listado de Secuencias, y la secuencia de aminoácidos de TLR7 de ratón se expone en la SEQ ID NO: 83 en el Listado de Secuencias.

El ADNc de TLR7 de mono puede obtenerse, por ejemplo, mediante el método de PCR usando una biblioteca de ADNc de un órgano que expresa el ARNm de TLR7 de ratón como una plantilla y un cebador el cual amplifica específicamente el ADNc de TLR7 de ratón.

La secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de TLR7 de rata se expone en la SEQ ID NO: 57 en el Listado de Secuencias, y la secuencia de aminoácidos de TLR7 de rata se expone en la SEQ ID NO: 84 en el Listado de Secuencias.

El ADNc de TLR7 de rata puede obtenerse, por ejemplo, mediante el método de PCR usando una biblioteca de ADNc de un órgano que expresa el ARNm de TLR7 de rata como una plantilla y un cebador el cual amplifica específicamente el ADNc de TLR7 de rata.

2. Anticuerpo Anti-TLR7 y Producción del Mismo

La presente invención proporciona un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que tiene las propiedades de:

(a) específicamente unirse a TLR7 humano o TLR7 de mono y no unirse a TLR7 de ratón o TLR7 de rata; y

(b) inhibir una función del TLR7 humano o el TLR7 de mono.

El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención se une específicamente a TLR7 humano o TLR7 de mono e inhibe las funciones del mismo.

La actividad de unión del anticuerpo o del fragmento de unión al antígeno del anticuerpo a TLR7 se evalúa mediante análisis de citometría de flujo de acuerdo con un método convencional.

En esta descripción, inhibir una función de TLR7 significa suprimir la producción de IL-6 y/o interferón tipo I por células que expresan TLR7. La actividad de inhibir una función TLR7 se evalúa al incubar células que expresan TLR7 (por ejemplo, PBMCs) *in vitro* en la presencia del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo y medir la concentración de IL-6 o interferón tipo I en el sobrenadante del cultivo.

En una modalidad de la presente invención, el TLR7 humano es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 4, el TLR7 de mono es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 85, el TLR7 de ratón es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 83, o el TLR7 de rata es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 84. Por ejemplo, el TLR7 humano puede ser una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 4, el TLR7 de mono puede ser una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 85, el TLR7 de ratón es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 83, y el TLR7 de rata puede ser una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 84, en la presente invención.

Por ejemplo, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo contra TLR7 humano o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que tiene las propiedades de:

(a) específicamente unirse a TLR7 humano y no unirse a TLR7 de ratón y/o TLR7 de rata; y

(b) inhibir una función de TLR7 humano, en donde el TLR7 humano es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 o la SEQ ID NO: 4, el TLR7 de mono es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 83, y el TLR7 de rata es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 84.

Por ejemplo, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo contra TLR7 de mono o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que tiene las propiedades de:

(a) específicamente unirse a TLR7 de mono y no unirse a TLR7 de ratón y/o TLR7 de rata; y

(b) inhibir una función de TLR7 de mono, en donde el TLR7 de mono es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 85, el TLR7 de mono es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 83, y el TLR7 de rata es una molécula que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 84.

De aquí en adelante, el anticuerpo anti-TLR7 de la presente invención y un método para producir el mismo se describen con referencia al caso de un anticuerpo anti-TLR7 como un ejemplo. El anticuerpo anti-TLR7 de mono puede también producirse en la misma manera que el método de producción del anticuerpo anti-TLR7 humano.

El anticuerpo contra TLR7 humano de la presente invención puede obtenerse al inmunizar un animal con TLR7 humano o cualquier polipéptido seleccionado de la secuencia de aminoácidos de TLR7 humano, y recolectar y purificar el anticuerpo producido *in vivo*, usando métodos convencionales.

El TLR7 humano sirviendo como un antígeno puede obtenerse al expresar un gen de TLR7 humano en una célula hospedera mediante ingeniería genética. Específicamente, un vector capaz de expresar el gen TLR7 puede prepararse e introducirse in una célula hospedera para expresar el gen, y el TLR7 expresado puede purificarse.

El anticuerpo contra TLR7 humano de la presente invención puede obtenerse también mediante inmunización de ADN. La inmunización de ADN es una técnica para inducir la inmunidad a un antígeno mediante la transfección de un plásmido que expresa un antígeno en un individuo animal tal como un ratón o una rata, permitiendo así que el individuo exprese el antígeno.

Ejemplos de la técnica de transfección incluyen un método para inyectar directamente el plásmido en un músculo, un método para inyectar un conjugado del plásmido con un liposoma, polietilenimina, o similares en una vena, una técnica usando vectores virales, una técnica de inyectar partículas de oro con el plásmido unido usando una Pistola Genética, y un método hidrodinámico de inyectar rápidamente una grande cantidad de una solución del plásmido en una vena.

Para mejorar el nivel de expresión en el método de transfección mediante inyección intramuscular del plásmido de expresión, una técnica de inyectar intramuscularmente el plásmido y después aplicar electroporación al mismo sitio (Aihara H, Miyazaki J. Nat Biotechnol. 1998 Sep; 16(9): 867-70 o Mir LM, Bureau MF, Gehl J, Rangara R, Rouy D, Caillaud JM, Delaere P, Branellec D, Schwartz B, Scherman D. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Apr 13; 96(8): 4262-7) se conoce como electroporación *in vivo*. En esta técnica, el nivel de expresión se mejora además al tratar un músculo con hialuronidasa antes de la inyección intramuscular del plásmido (McMahon JM, Signori E, Wells KE, Fazio VM, Wells DJ. Gene Ther. 2001 Ago; 8(16): 1264-70).

Además, un anticuerpo monoclonal puede también obtenerse, de acuerdo con un método conocido (por ejemplo, Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p. 495-497, Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p. 365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)), al fusionar una célula que produce anticuerpo la cual produce un anticuerpo contra TLR7 con una célula de mieloma para establecer un hibridoma. Ejemplos específicos de tal método incluyen aquellos descritos en la Publicación Internacional No. WO 09/48072 (publicada el 16 de abril de 2009) y la Publicación Internacional No. WO 10/117011 (publicada el 14 de octubre de 2010).

Ejemplos del anticuerpo anti-TLR7 humano establecido como antes pueden incluir el anticuerpo AT01, el anticuerpo NB7, y el anticuerpo FAN2.

La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo AT01 se expone en la SEQ ID NO: 5 en el Listado de Secuencias, y la secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 6 en el Listado de Secuencias. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo NB7 se expone en la SEQ ID NO: 7 en el Listado de Secuencias, y la secuencia de polinucleótidos que codifica la

secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 8 en el Listado de Secuencias. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo FAN2 se expone en la SEQ ID NO: 9 en el Listado de Secuencias, y la secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 10 en el Listado de Secuencias.

Además, la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo AT01 se expone en la SEQ ID NO: 11 en el Listado de Secuencias, y la secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 12 en el Listado de Secuencias. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo NB7 se expone en la SEQ ID NO: 13 en el Listado de Secuencias, y la secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 14 en el Listado de Secuencias. La secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo FAN2 se expone en la SEQ ID NO: 15 en el Listado de Secuencias, y la secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 16 en el Listado de Secuencias.

La región variable de cadena pesada del anticuerpo AT01 comprende la CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 17 (GYTFTNNWLH), la CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 18 (DIYPSNGRTN), y la CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 19 (ERGYFDY). Además, la región variable de cadena ligera del anticuerpo comprende la CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 20 (KASQDINKYIA), la CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 21 (YTSTLQP), y la CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 22 (LQYDYLLT). Las secuencias de aminoácidos de las CDRs antes mencionadas se muestran también en la Figura 24-1.

La región variable de cadena pesada del anticuerpo NB7 comprende la CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 23 (GYSITSDYAWN), la CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 24 (HISYRGNTN), y la CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 25 (WNYYGYVDYAMDY). Además, la región variable de cadena ligera del anticuerpo comprende la CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 26 (RASQDISNYLN), la CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 27 (YTSRLHS), y la CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 28 (QQGDTFPT). Las secuencias de aminoácidos de las CDRs antes mencionadas se muestran también en la Figura 24-2.

La región variable de cadena pesada del anticuerpo FAN2 comprende la CDRH1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 29 (GFSLTGYGVN), la CDRH2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 30 (MIWGDGSTD), y la CDRH3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 31 (DKGYDGYYYAMDY). Además, la región variable de cadena ligera del anticuerpo comprende la CDRL1 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 32 (RASENIYSYLA), la CDRL2 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 33 (DAKTLAE), y la CDRL3 que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 34 (QHHYGIPYT). Las secuencias de aminoácidos de las CDRs antes mencionadas se muestran también en la Figura 24-3.

En una modalidad, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención puede tener una actividad inhibidora competitiva para unirse al TLR7 humano con un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena

pesada y la región variable de cadena ligera del anticuerpo AT01, el anticuerpo NB7 o el anticuerpo FAN2.

En otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que comprende las CDRH1 a CDRH3 del anticuerpo AT01 como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada y las CDRL1 a CDRL3 del anticuerpo AT01 como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera, un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que comprende las CDRH1 a CDRH3 del anticuerpo NB7 como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada y las CDRL1 a CDRL3 del anticuerpo NB7 como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera, o un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que comprende las CDRH1 a CDRH3 del anticuerpo FAN2 como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada y las CDRL1 a CDRL3 del anticuerpo FAN2 como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera. En un aspecto preferido, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo que comprende las CDRH1 a CDRH3 del anticuerpo AT01 como regiones determinantes de complementariedad en la cadena pesada y las CDRL1 a CDRL3 del anticuerpo AT01 como regiones determinantes de complementariedad en la cadena ligera.

En aún otra modalidad, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo que comprende las secuencias de la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del anticuerpo AT01, el anticuerpo NB7 o el anticuerpo FAN2.

El anticuerpo de la presente invención incluye anticuerpos recombinantes modificados artificialmente para el propósito de reducir la heteroantigenicidad a humanos y similares, como anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, y anticuerpos humanos, además de los anticuerpos monoclonales antes mencionados contra TLR7 humanos. Estos anticuerpos pueden producirse usando métodos conocidos.

Ejemplos de los anticuerpos quiméricos pueden incluir un anticuerpo en el cual la región variable y la región constante del anticuerpo son heterogéneas entre sí, tal como un anticuerpo quimérico con una región variable de un anticuerpo derivado de ratón o rata unida a una región constante derivada de humano (véase Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 81, 6851-6855, (1984)). Ejemplos del anticuerpo quimérico derivado del anticuerpo anti-TLR7 humano (anticuerpo AT01) pueden incluir un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11. Ejemplos del anticuerpo quimérico derivado de anticuerpo AT01 pueden incluir un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la SEQ ID NO: 35 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la SEQ ID NO: 36. En esta descripción, tal anticuerpo es referido como "cAT01" o "anticuerpo cAT01".

Además, ejemplos del anticuerpo quimérico de ratón derivado del anticuerpo anti-TLR7 humano (anticuerpo NB7) pueden incluir un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la

SEQ ID NO: 7 y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13. Ejemplos del anticuerpo quimérico derivado de anticuerpo NB7 pueden incluir un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 471 en la SEQ ID NO: 37 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la SEQ ID NO: 38. En esta descripción, tal anticuerpo es referido como "cNB7" o "anticuerpo cNB7".

Además, ejemplos del anticuerpo quimérico de ratón derivado del anticuerpo anti-TLR7 humano (anticuerpo FAN2) pueden incluir un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15. Ejemplos del anticuerpo quimérico derivado de anticuerpo FAN2 pueden incluir un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 470 en la SEQ ID NO: 39 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 234 en la SEQ ID NO: 40. En esta descripción, tal anticuerpo es referido como "cFAN2" o "anticuerpo cFAN2".

Anticuerpos humanizados que son anticuerpos recombinantes pueden producirse al modificar artificialmente las secuencias de los anticuerpos quiméricos antes mencionados contra TLR7 humano para el propósito de reducir la heteroantigenicidad a humanos y similares. Además, el anticuerpo de la presente invención incluye anticuerpos con CDRs modificados de los anticuerpos humanizados. Estos anticuerpos pueden producirse usando métodos conocidos.

Ejemplos de los anticuerpos humanizados pueden incluir un anticuerpo con solo las CDRs integradas en un anticuerpo derivado de humano (véase, Nature (1986) 321, p. 522-525), y un anticuerpo no solo con las secuencias de CDRs pero también los residuos de aminoácidos de algunas partes del marco injertados en un anticuerpo humano (Publicación Internacional No. WO 90/07861).

Por ejemplo, anticuerpos humanizados derivados del anticuerpo cAT01 y el anticuerpo cNB7 retienen todas de las 6 secuencias de CDR derivadas de cAT01 o cNB7 y tienen la actividad de inhibir una función de TLR7 humano.

Casos adecuados de los anticuerpos humanizados antes mencionados pueden incluir anticuerpos humanizados derivados de anticuerpo cAT01 (anticuerpos huAT01) tales como: un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 41 y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43; un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 41 y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44; un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42 y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43; y anticuerpo que consiste en una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42 y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44.

Además, un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a los anticuerpos huAT01 antes mencionados puede seleccionarse al combinar secuencias que exhiben alta homología con la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de los anticuerpos huAT01 antes mencionados, respectivamente. La homología es generalmente una homología de 80% o más, preferiblemente una homología de 90% o más, más preferiblemente una homología de 95% o más, más preferiblemente una homología de 99% o más (sin embargo, las CDRs son las mismas como en los anticuerpos antes mencionados). Además, un anticuerpo que tiene una actividad equivalente a los anticuerpos antes mencionados puede también seleccionarse al combinar una secuencia de aminoácidos con uno a varios residuos de aminoácidos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10) sustituidos, eliminados, o agregados en la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada o la región variable de cadena ligera (sin embargo, excluyendo los sitios de CDR).

Casos adecuados adicionales pueden incluir: un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48; un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 45 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49; un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48; un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49; un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 462 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 47 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48; o un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 462 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 47 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49.

Además, ejemplos del anticuerpo humanizado derivado del anticuerpo cNB7 (anticuerpo huNB7) pueden incluir un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que comprende una región variable de cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 y una cadena ligera que comprende una región variable de cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51.

Además, un anticuerpo que tiene una actividad equivalente al anticuerpo huNB7 antes mencionado puede seleccionarse al combinar secuencias que exhiben alta homología con la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo huNB7 antes mencionado. La homología es

generalmente una homología de 80% o más, preferiblemente una homología de 90% o más, más preferiblemente una homología de 95% o más, más preferiblemente una homología de 99% o más (sin embargo, las CDRs son las mismas como en los anticuerpos antes mencionados). Además, un anticuerpo que tiene una actividad equivalente al anticuerpo antes mencionado puede también seleccionarse al combinar una secuencia de aminoácidos con uno a varios residuos de aminoácidos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10) sustituidos, eliminados, o agregados en la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada o la región variable de cadena ligera (sin embargo, excluyendo los sitios de CDR).

Casos adecuados adicionales pueden incluir: un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 471 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 52 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53; o un anticuerpo que consiste en una cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 468 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 54 y una cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53.

El anticuerpo de la presente invención puede obtenerse al introducir una mutación adicional en los anticuerpos humanizados antes mencionados para cambiar la habilidad de unión con respecto al TLR7 humano. Tal técnica se llama maduración de afinidad, y ejemplos específicos de la misma pueden incluir el método de presentación de ribosoma. El método de presentación de ribosoma es un método para aislar una secuencia génica de una proteína la cual se une a una molécula objetivo, usando un complejo tripartita en el cual la proteína y ARNm llevando la información genética de la proteína se unen a través de ribosomas (Stafford RL. et. al. Protein Eng. Des. Sel. 2014 (4): 97-109).

A fin de evitar herir células normales que expresan TLR7 humano, el anticuerpo deseablemente tiene baja actividad de efector. La actividad de efector es conocida por diferir dependiendo en la subclase del anticuerpo. Por ejemplo, una característica de IgG4 es que tiene bajas actividades de ADCC y CDC, y una característica de IgG2 es que tiene actividad de CDC mientras tiene baja actividad de ADCC. Con base en tales características, un anticuerpo con actividades ADCC y CDC reducidas puede producirse al sustituir la región constante de IgG1 con la región constante de IgG2 o IgG4. Además, un anticuerpo IgG1 con actividades de ADCC y CDC reducidas puede producirse al sustituir parcialmente la secuencia de la región constante del IgG1 con referencia a IgG2 o IgG4. Como un ejemplo, Marjan Hezareh et. al. Journal of Virology, 75 (24): 12161-12168 (2001) muestra que las actividades de ADCC y CDC son reducidas al sustituir los residuos de leucina 234 y 235 (los numerales representan índices de EU por Kabat et. al.) de IgG1 respectivamente con residuos de alanina.

La presente invención incluye formas modificadas del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo. Las formas modificadas significan aquellas formadas al modificar químicamente o biológicamente el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención. Las formas modificadas químicamente incluyen formas modificadas químicamente de cadenas de carbohidrato mediante la unión de una porción química al esqueleto de aminoácido, N-enlace, u O-enlace. Las formas modificadas biológicamente incluyen aquellas modificadas después de la traducción (por ejemplo, mediante glicosilación a N-enlace u O-enlace, procesamiento N-terminal o C-terminal, desamidación, isomerización de ácido aspártico, y oxidación

de metionina), y aquellas con un residuo de metionina agregado en la N-terminal mediante la expresión usando células hospederas procariotas. Además, el significado de los productos modificados también incluye aquellos etiquetados para permitir la detección o aislamiento del anticuerpo de la presente invención o antígeno, tales como cuerpos etiquetados con enzima, cuerpos etiquetados con fluorescencia, y cuerpos etiquetados con afinidad. Tales productos modificados del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención son útiles para mejorar la estabilidad y la retención en sangre del anticuerpo original de la presente invención, reduciendo la antigenicidad, y detectando o aislando el anticuerpo o antígeno.

Se conoce que un residuo de lisina en la terminal carboxi de la cadena pesada de los anticuerpos producidos en células de mamífero cultivadas es eliminado (Journal of Chromatography A, 705: 129-134 (1995)). Además, también se conoce que dos residuos de aminoácido, glicina y lisina, en la terminal carboxi de la misma cadena pesada son eliminados, y un residuo de prolina recién ubicado en la terminal carboxi es amidado (Analytical Biochemistry, 360: 75-83 (2007)).

Sin embargo, tales eliminaciones y modificaciones en la secuencia de cadena pesada no tienen influencia sobre la habilidad de unión al antígeno y las funciones efectoras (tales como activación del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo) del anticuerpo.

En consecuencia, ejemplos de formas modificadas del anticuerpo y el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención pueden incluir: variantes de deleción con uno o dos aminoácidos eliminados en la terminal carboxi de la cadena pesada; y variantes de deleción amidados (tales como una cadena pesada con un residuo de prolina amidado en la parte terminal carboxilo). Sin embargo, las variantes de deleción en la terminal carboxilo de la cadena pesada del anticuerpo de acuerdo con la presente invención no están limitados a los tipos antes mencionados, siempre y cuando la habilidad de unión al antígeno y las funciones efectoras se mantengan.

Dos cadenas pesadas constituyendo el anticuerpo de acuerdo con la presente invención pueden ser una combinación de cualquiera de uno o dos tipos de cadenas pesadas seleccionados del grupo que consiste en la longitud completa y las variantes de deleción mencionadas anteriormente. La proporción cuantitativa de las variantes de deleción puede afectarse por el tipo de células de mamífero cultivadas y condiciones de cultivo para producir el anticuerpo de acuerdo con la presente invención, pero ejemplos del principal componente del anticuerpo de acuerdo con la presente invención pueden incluir un componente con un residuo de aminoácido eliminado en la terminal carboxi en cada una de las dos cadenas pesadas. Es decir, cadenas pesadas que consisten en secuencias de aminoácidos con uno o dos aminoácidos eliminados en la terminal carboxilo de cada secuencia de cadena pesada representadas por una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la SEQ ID NO: 35, una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 471 en la SEQ ID NO: 37, una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 470 en la SEQ ID NO: 39, una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la SEQ ID NO: 45, una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la SEQ ID NO: 46, una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 462 en la SEQ ID NO: 47, una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 471 en la SEQ ID NO: 52, y una secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 468 en la SEQ ID NO: 54, en el Listado de Secuencias puede también utilizarse para el anticuerpo de la presente invención.

Los anticuerpos obtenidos mediante los métodos antes mencionados son evaluados por su propiedad de unión con respecto a un antígeno, de manera que un anticuerpo adecuado puede seleccionarse a partir de los mismos. Otro indicador para comparar las propiedades de los

anticuerpos puede ser la estabilidad de los anticuerpos, por ejemplo. Calorimetría diferencial de barrido (DSC) es un método que permite una medición rápida y precisa del punto medio de desnaturalización térmica (Tm), el cual es un buen indicador de la estabilidad estructural relativa de las proteínas. Las diferencias en la termoestabilidad pueden compararse al medir los valores Tm usando DSC y comparando los valores. Se conoce que la estabilidad de almacenamiento de los anticuerpos muestra algo de correlación con la termoestabilidad de los anticuerpos (Lori Burton, et. al., Pharmaceutical Development and Technology (2007) 12, p. 265-273), y un anticuerpo adecuado puede seleccionarse usando la termoestabilidad como un indicador. Ejemplos de otros indicadores para seleccionar un anticuerpo pueden incluir alto rendimiento en una célula hospedera adecuada y baja agregación en una solución acuosa. Debido a que el anticuerpo, por ejemplo, con el rendimiento más alto no necesariamente muestra la termoestabilidad más alta, se necesita hacer una determinación exhaustiva con base en los indicadores antes mencionados para seleccionar un anticuerpo que es más adecuado para administración a los humanos.

Además, un método para obtener una inmunoglobulina de cadena simple al enlazar las secuencias de longitud completa de las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo usando un enlazador adecuado también es conocido (Lee, H-S, et. al., Molecular Immunology (1999) 36, p. 61-71; Schirrmann, T. et. al., mAbs (2010), 2, (1) p. 73-76). Tal inmunoglobulina de cadena simple es dimerizada y por lo tanto puede mantener una estructura y una actividad que son similares a aquellas de un anticuerpo que era originalmente un tetrámero. Además, el anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo que comprende una única región variable de cadena pesada y ninguna secuencia de cadena ligera. Tal anticuerpo es llamado un anticuerpo de dominio único (sdAb) o nanocuerpo y se reporta que es de hecho reportado en camellos o llamas y mantiene habilidad de unión al antígeno (Muyldermans S. et. al., Protein Eng. (1994) 7 (9), 1129-35, Hamers-Casterman C. et. al., Nature (1993) 363 (6428) 446-8). El anticuerpo antes mencionado puede también entenderse que sea un tipo de fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención.

Además, la citotoxidad celular dependiente de anticuerpo puede mejorarse al ajustar la glicosilación unida al anticuerpo de la presente invención. Publicación Internacional No. WO 99/54342, Publicación Internacional No. WO 00/61739, Publicación Internacional No. WO 02/31140, Publicación Internacional No. WO 2007/133855, Publicación Internacional No. WO 2013/120066, y similares son conocidas como técnicas para ajustar la glicosilación de anticuerpos, pero no existe limitación a estos.

En el caso de producir un anticuerpo al aislar un gen de anticuerpo una vez y después introducirlo en una célula hospedera adecuada, una combinación de tal célula hospedera adecuada y un vector de expresión pueden utilizarse.

Ejemplos específicos del gen de anticuerpo pueden incluir una combinación de un gen que codifica la secuencia de cadena pesada y un gen que codifica la secuencia de cadena ligera de los anticuerpos en esta especificación. Más específicamente, ejemplos del gen de anticuerpo pueden incluir una combinación de un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención, un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención, y un polinucleótido que comprende una secuencia

de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención. El gen de la secuencia de cadena pesada que constituye el gen de anticuerpo también incluye un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos de un polinucleótido el cual se hibrida con un polinucleótido que consiste en una secuencia de polinucleótidos complementaria a la secuencia de polinucleótidos antes mencionada que codifica la región variable de cadena pesada bajo condiciones rigurosas. Además, el gen de la secuencia de cadena ligera que constituye el gen de anticuerpo también incluye un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos de un polinucleótido el cual se hibrida con un polinucleótido que consiste en una secuencia de polinucleótidos complementaria a la secuencia de polinucleótidos antes mencionada que codifica la región variable de cadena ligera bajo condiciones rigurosas.

Cuando se transforma la célula hospedera, el gen de la secuencia de cadena pesada y el gen de la secuencia de la cadena ligera pueden insertarse en el mismo vector de expresión o en vectores de expresión separados. En el caso de utilizar una célula eucariota como una célula hospedera, células animales, células vegetales, y microorganismos eucariotas pueden utilizarse. Ejemplos de las células animales pueden incluir (1) células de mamífero como células COS (Gluzman, Y. Cell (1981) 23, p. 175-182, ATCC CRL-1650) las cuales son células de mono, y cepas deficientes en enzima dihidrofolato reductasa (Urlaub, G. and Chasin, L. A. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1980) 77, p. 4126-4220) de fibroblastos de ratón NIH3T3 (ATCC No. CRL-1658) y células de ovario de hámster chino (células CHO, ATCC CCL-61). Además, en el caso de usar células procariotas, ejemplos pueden incluir *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*. Un anticuerpo se obtiene al introducir un gen de anticuerpo objetivo en una célula mediante transformación y cultivo de la célula transformada *in vitro*. Debido a que el rendimiento puede diferir dependiendo en la secuencia del anticuerpo en el método de cultivo antes mencionado, aquellos fácilmente producidos como farmacéuticos pueden seleccionarse de entre anticuerpos que tienen la misma actividad de unión usando el rendimiento como un indicador.

No existe una limitación sobre el isotipo del anticuerpo de la presente invención, y ejemplos de los mismos pueden incluir IgG (IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4), IgM, IgA (IgA1 e IgA2), IgD, o IgE, preferiblemente IgG o IgM, además preferiblemente IgG1 o IgG4.

Además, el anticuerpo de la presente invención puede ser un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que comprende un sitio de unión al antígeno del anticuerpo o un producto modificado del mismo. Un fragmento del anticuerpo puede obtenerse al tratar el anticuerpo con una proteasa tal como papaína y pepsina o al modificar el gen de anticuerpo con una técnica genéticamente diseñada para permitir la expresión en una célula cultivada adecuada. Entre tales fragmentos de anticuerpo, los fragmentos que mantienen todas o parte de las funciones de las moléculas de longitud completa del anticuerpo pueden llamarse fragmentos de unión al antígeno del anticuerpo.

Ejemplos de las funciones de los anticuerpos pueden generalmente incluir actividad de unión al antígeno, la actividad de neutralizar actividad de antígeno, la actividad de mejorar la actividad del antígeno, citotoxicidad dependiente de anticuerpo, citotoxicidad dependiente del complemento, y citotoxicidad celular dependiente del complemento. La función del fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de la presente invención es actividad de unión al TLR7 humano, preferiblemente la actividad de inhibir una función de TLR7 humano, más preferiblemente la actividad de suprimir la

producción de IL-6 y/o interferón tipo I por células que expresan TLR7.

Ejemplos del fragmento del anticuerpo pueden incluir Fab, F(ab')2, Fv, o Fv de cadena simple (scFv) obtenidos al enlazar Fvs de cadena pesada y ligera con un enlazador adecuado, diacuerpos, anticuerpos lineales, y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo. Además, el fragmento del anticuerpo también incluye un fragmento Fab' monovalente en una región variable del anticuerpo obtenido al tratar F(ab')2 bajo condiciones reductoras.

Además, el anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo multiespecífico que tiene especificidad para al menos dos tipos de antígenos diferentes. En general, tal molécula se une a dos tipos de antígenos (es decir, un anticuerpo biespecífico), pero el "anticuerpo multiespecífico" en la presente invención incluye anticuerpos que tienen especificidad para más (por ejemplo, tres tipos de) antígenos.

El anticuerpo multiespecífico de la presente invención puede ser un anticuerpo que consiste en la longitud completa o un fragmento de tal anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico F(ab')2). El anticuerpo biespecífico puede producirse también al unir las cadenas pesada y ligera (pares HL) de dos tipos de anticuerpos entre sí o producir una célula de fusión que producir (produce) un anticuerpo biespecífico al fusionar hibridomas los cuales producen diferentes anticuerpos monoclonales (Millstein et al., Nature (1983) 305, p. 537-539).

El anticuerpo de la presente invención puede también ser un anticuerpo de cadena simple (el cual puede referirse también como scFv). El anticuerpo de cadena simple puede obtenerse al enlazar la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del anticuerpo mediante un enlazador de polipéptido (Pluckthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 113 (editado por Rosenberg and Moore), Springer Verlag, New York, p. 269-315 (1994), Nature Biotechnology (2005), 23, p. 1126-1136). Además, un fragmento BiscFv producido al unir dos scFvs con un enlazador de polipéptido puede también utilizarse como un anticuerpo biespecífico.

Métodos para producir anticuerpos de cadena simple son conocidos en este campo técnico (por ejemplo, véase la Patente de EE.UU. No. 4,946,778, Patente de EE.UU. No. 5,260,203, Patente de EE.UU. No. 5,091,513, y la Patente de EE.UU. No. 5,455,030). En tal scFv, la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera están enlazadas a través de un enlazador el cual no produce conjugados, preferiblemente un enlazador de polipéptido (Huston, J. S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1988), 85, p. 5879-5883). La región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera en el scFv pueden derivarse del mismo anticuerpo o anticuerpos separados. Cualquier péptido de cadena simple que consiste en 12 a 19 residuos es, por ejemplo, usado como el enlazador de polipéptido el cual enlaza las regiones variables.

ADN que codifica el scFv se obtiene mediante amplificación por PCR usando un elemento de ADN que codifica toda o una parte de la secuencia de aminoácidos del ADN que codifica la cadena pesada o la región variable de cadena pesada del anticuerpo y el ADN que codifica la cadena ligera o la región variable de cadena ligera como una plantilla y un par de cebadores que definen ambos extremos del mismo, y además amplificación al combinar ADN que codifica una porción de enlazador de polipéptido y un par de cebadores que definen ambos extremos del mismo para así ser enlazados respectivamente con la cadena pesada y la cadena ligera.

Además, una vez que el ADN que codifica el scFv es producido, un vector de expresión que contiene el ADN y una célula hospedera transformada por el vector de expresión pueden obtenerse de acuerdo con métodos convencionales. Además, el scFv puede obtenerse usando la célula

hospedera de acuerdo con un método convencional. Tal fragmento de anticuerpo puede producirse al obtener y expresar un gen del mismo en una célula hospedera como se describió antes.

El anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo multimerizado para incrementar la afinidad para el antígeno. El anticuerpo a ser multimerizado puede ser un anticuerpo o una pluralidad de anticuerpos los cuales reconocen una pluralidad de epítopos del mismo antígeno. Ejemplos del método para multimerizar el anticuerpo pueden incluir la unión de un dominio CH3 de IgG a dos scFvs, la unión a estreptavidina, y la introducción de un motivo hélice-giro-hélice.

El anticuerpo de la presente invención puede ser un anticuerpo policlonal el cual es una mezcla de una pluralidad de tipos de anticuerpos anti-TLR7 humano que comprenden diferentes secuencias de aminoácidos. Como un ejemplo del anticuerpo policlonal, existe una mezcla de una pluralidad de tipos de anticuerpos que comprenden diferentes CDRs. Como tal un anticuerpo policlonal, un anticuerpo purificado de un cultivo obtenido al cultivar una mezcla de células las cuales producen diferentes anticuerpos puede ser utilizado (véase la Publicación Internacional No. WO 2004/061104).

Como un producto modificado del anticuerpo, un anticuerpo unido a varias moléculas como polietilenglicol (PEG) puede también utilizarse.

El anticuerpo de la presente invención puede además ser un monoconjugado formado por tal anticuerpo y otro fármaco. Ejemplos del anticuerpo pueden incluir el anticuerpo unido a una sustancia radioactiva o un compuesto que tiene una acción farmacológica (Nature Biotechnology (2005) 23, p. 1137-1146).

El anticuerpo obtenido puede purificarse para la homogeneidad. Para separar y purificar el anticuerpo, se pueden usar métodos de separación y purificación para proteínas. Por ejemplo, el anticuerpo puede ser separado y purificado al seleccionarse de manera apropiada y combinar cromatografía de columna, filtración de filtro, ultrafiltración, salar, diálisis, gel electroforesis de poliacrilamida preparativo, enfoque isoeléctrico, y similares (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual, Daniel R. Marshak et al. eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1996); Antibodies: A Laboratory Manual. Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988)), pero no hay limitación a estos.

Ejemplos de la cromatografía pueden incluir cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrofóbica, cromatografía de filtración en gel, cromatografía de fase inversa y cromatografía de adsorción. Tal cromatografía puede realizarse usando cromatografía líquida tal como HPLC y EPLC. Ejemplos de la columna utilizada para la cromatografía de afinidad pueden incluir una columna de proteína A y una columna de proteína G. Ejemplos de una columna la cual es una columna de proteína A pueden incluir Hyper D, POROS, Sefarosa F. F. (pharmacia). Además, el anticuerpo también puede purificarse, usando un portador con un antígeno inmovilizado, al utilizar la propiedad de unión al antígeno.

3. Farmacéutico que contiene anticuerpo anti-TLR7 humano.

Los anticuerpos que inhiben una función de TLR7 humano pueden obtenerse de los anticuerpos anti-TLR7 humano obtenidos mediante los métodos divulgados en "2. Anticuerpo Anti-TLR7 y Producción del Mismo" anterior. Estos anticuerpos que inhiben una función de TLR7 humano pueden inhibir la actividad biológica de TLR7 humano *in vivo*, es decir, la activación de células que expresan TLR7 humano tipificadas por células de sangre mediante ligandos de TLR7 humano, y por

lo tanto pueden utilizarse como farmacéuticos tales como agentes para tratar y/o prevenir enfermedades causadas por una función de TLR7 humano.

Las enfermedades y condiciones causadas por una función de TLR7 humano pueden incluir enfermedades relacionadas con inflamación inmune, enfermedades alérgicas, infecciones, o cánceres.

Ejemplos de enfermedades relacionadas con inflamación inmune pueden incluir enfermedades del tejido conectivo y el sistema musculoesquelético (tal como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, enfermedad de Still del adulto, espondilitis anquilosante, esclerodermia sistémica, polimiositis, dermatomiositis, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad mixta del tejido conectivo, y distrofia muscular), del sistema sanguíneo (como anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica, y púrpura trombocitopénica idiopática), el sistema del tracto digestivo (como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, e ileítis), el sistema pancreático hepatobiliar y el sistema endocrino (como la hepatitis autoinmune, hepatitis viral, hepatitis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjogren, diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves, y tiroiditis de Hashimoto), el sistema respiratorio (como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, y neumonía intersticial), el sistema nervioso craneal (como esclerosis múltiple, miastenia gravis, meningitis, encefalomielitis, y encefalitis autoinmune), el sistema visual (como uveítis, tracoma, y endoftalmitis), el sistema cardiovascular (como el síndrome de vasculitis, poliangitis, granulomatosis, granulomatosis de Wegener, miocarditis, cardiopatía isquémica, y aterosclerosis), el sistema de la epidermis de la piel (como psoriasis, pénfigo, vitíligo, dermatitis de contacto, y eccema), el sistema renal (como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefropatía de IgA, nefritis púrpura, nefrosis, y cistitis intersticial), y el sistema endocrino (como diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Graves, y tiroiditis de Hashimoto), e inflamación sistémica (como enfermedad de Behcet, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, enfermedades relacionadas con IgG4, sepsis, hemorragia, hipersensibilidad, rechazo de trasplante, y síntomas de shock causados por, por ejemplo, quimioterapia contra el cáncer).

Ejemplos de las enfermedades alérgicas pueden incluir dermatitis atópica, asma, anafilaxia, reacciones anafilactoides, alergia alimentaria, rinitis, otitis media, reacciones a fármacos, reacciones a picaduras de insectos, reacciones a plantas, alergia al látex, conjuntivitis, y urticaria.

Ejemplos de las infecciones pueden incluir enfermedades causadas por infecciones por virus (como virus de ARN de cadena simple, un virus de ARN de cadena doble, un virus de ADN de cadena simple, y un virus de ADN de cadena doble), bacterias (como bacterias gram-negativas, bacterias gram-positivas, bacterias ácido-resistentes, actinomicetos, espiroquetas, bacterias espirales, Rickettsia, Chlamydia y Mycoplasma), hongos (como Trichophyton, Candida, Cryptococcus, Aspergillus, Pneumocystis, y Malassezia) y parásitos (como filarias, trematodos, cestodos, Distoma, Echinococcus, Entamoeba histolytica, pulgas, piojos, ácaros, Ascaridida, y Oxyuridae).

Ejemplos del tratamiento contra cáncer pueden incluir tratamientos para linfoma, leucemia, cáncer de mama, cáncer de pulmón, y cáncer de piel.

Ejemplos de los anticuerpos anti-TLR7 humano como farmacéuticos pueden incluir anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados, los cuales son producidos a partir del anticuerpo AT01 y/o el anticuerpo NB7, y formas modificadas de CDR de los mismos.

La actividad inhibidora contra una función de TLR7 humano por los anticuerpos anti-TLR7

humano *in vitro* puede medirse, por ejemplo, con base en la actividad de suprimir la activación de células de sangre que expresan TLR7 humano. Por ejemplo, la actividad de suprimir la liberación de IL-6 a partir de PBMCs humanas mediante la estimulación de CL264 puede medirse al agregar cada anticuerpo anti-TLR7 humano a PBMCs humanas a varias concentraciones.

Se ha comprobado experimentalmente y reconocido ampliamente que, en varias enfermedades relacionadas con inflamación inmune incluyendo lupus eritematoso sistémico, la concentración del ligando de TLR7 humano es incrementada, la expresión de TLR7 humano es mejorada, o se causa la estimulación de TLR7 humano. Respuestas inflamatorias debido a citoquinas inflamatorias como interleucina 6 (IL-6) producidas mediante la acción de ligandos de TLR7 humano sobre células que expresan TLR7 humano y la liberación de interferones tipo I debido a la mejora y activación de la producción de anticuerpo causa respuestas inflamatorias inmunes sistémicas y causan el desarrollo de, o empeoran, la autoinmunidad tal como lupus eritematoso sistémico. En consecuencia, el suprimir la producción de citoquinas las cuales dependen en la estimulación de TLR7 humano lleva a la prevención y tratamiento de lupus eritematoso sistémico y similares, y la utilidad de un anticuerpo contra TLR7 humano como un remedio puede determinarse usando actividad de supresión como un indicador.

Ejemplos de un anticuerpo adecuado en la presente invención pueden incluir un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo el cual se une específicamente a TLR7 humano que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 o 4 y reduce la cantidad de IL-6 liberado por PBMCs humanas tratadas con CL264 en una manera dependiente de concentración.

Además, los efectos del tratamiento o prevención por el anticuerpo anti-TLR7 humano sobre varias enfermedades pueden checarse con base en un sistema de evaluación in vivo o sistema de evaluación ex vivo mediante la administración del anticuerpo anti-TLR7 humano a monos reactivo con el anticuerpo, o también con base en el siguiente sistema de evaluación in vivo mediante la administración del anticuerpo anti-TLR7 humano a ratones con TLR7 humano transgénico y knockout para TLR7 de ratón.

Los efectos sobre la producción de citoquinas inflamatorias son evaluados al comparar la habilidad para producir citoquinas en la sangre periférica entre el grupo de anticuerpos anti-TLR7 y el grupo sin administración, en la inflamación inducida al administrar intraperitonealmente o intravenosamente ligandos de TLR7 a ratones.

Los efectos sobre dermatitis atópica son evaluados al cuantificar el comportamiento causado por dermatitis atópica espontáneamente desarrollada o inducida por un método tal como aplicar repetidamente una crema de antígeno contra ácaros en la oreja o la espalda 3 a 6 veces cada 3 días a 2 semanas, aplicar haptenos a la oreja, el abdomen, o la espalda diariamente a una vez una semana, administrar un inductor de prurito intradérmicamente en la oreja, subcutáneamente en la espalda, o intratecalmente, o usando ratones NC/Nga los cuales son ratones atópicos espontáneos, a través de la medición de la frecuencia de prurito usando imanes montados sobre ambos empeines de ratones y un dispositivo para medir el comportamiento de prurito, o la inspección de las características patológicas de la piel, la sangre periférica, el tejido de médula espinal, y similares, y comparar los resultados entre el grupo de anticuerpo anti-TLR7 humano y el grupo sin administración.

Los efectos sobre psoriasis son evaluados al cuantificar dermatitis psoriasiforme inducida

mediante un método tal como aplicar Imiquimod o R848 a la oreja y la espalda después de afeitr¿ar, administrar citoquinas como IL-23 a ratones intradérmicamente en la oreja, a través de la medición del peso y el espesor del sitio de inflamación o la actividad de mieloperoxidasa de neutrófilos infiltrando el sitio, análisis de citometría de flujo de las células infiltradas, análisis de gen, o medición de la concentración de citoquinas, y comparar los resultados entre el grupo de anticuerpo anti-TLR7 y el grupo sin administración.

Los efectos sobre artritis son evaluados al inducir artritis mediante un método tal como administrar una emulsión obtenida al mezclar una solución de colágeno bovino tipo II y un adyuvante de Freund completo intradérmicamente a la base de la cola de ratones y después administrar una emulsión obtenida al mezclar una solución de colágeno bovino tipo II y un adyuvante de Freund incompleto 2 a 3 semanas después, o administrar un anticuerpo anti-colágeno bovino tipo II y ligandos de TLR, y comparar la puntuación de hinchazón posterior de las articulaciones, medición del grosor de la almohadilla plantar, las concentraciones de los anticuerpos, citocinas o biomarcadores sanguíneos en la sangre o los tejidos, o la actividad proliferativa, la capacidad para producir citoquinas o los antígenos de superficie de las células obtenidas de la sangre periférica, el bazo, los ganglios linfáticos, la médula ósea, los sitios de articulación, o similares, entre el grupo de anticuerpo anti-TLR7 humano y el grupo sin administración.

Los efectos sobre colitis son evaluados al inducir colitis mediante un método tal como administrar ácido trinitrobencenosulfónico en el intestino de ratones en ayunas durante 24 horas, permitiendo ad libitum acceso a 1 a 10% solución acuosa de sulfato de sodio de dextrano de una botella de suministro durante 4 días a 2 semanas, o transferir células T CD4+CD25-CD45RBhi recolectadas de los ganglios linfáticos y el bazo de ratones transgénicos para TLR7 humano después de la purificación intraperitonealmente a ratones deficientes de Rag2, y comparar el peso corporal durante el periodo de observación, el grado de espesor, el número y tamaño de pólipos, y las características histopatológicas del intestino mediante autopsia después de completar la prueba, las concentraciones de anticuerpos, citoquinas o biomarcadores de sangre en la sangre o tejidos, la actividad proliferativa, la habilidad para producir citoquinas o los antígenos de superficie de las células obtenidas del intestino, la sangre periférica, el timo, el bazo, los nódulos linfáticos, la médula ósea, o parches de Peyer, o similares, entre el grupo de anticuerpo anti-TLR7 humano y el grupo sin administración.

Los efectos sobre lupus eritematoso sistémico son evaluados al comparar entre el grupo de anticuerpo anti-TLR7 humano y el grupo sin administración: las concentraciones de anticuerpos, citoquinas o biomarcadores sanguíneos en la sangre o tejidos recolectados de ratones NZB/WF1, ratones MRL/1pr y ratones BXSB los cuales son modelos espontáneos con el tiempo, el título de anticuerpo o la concentración de biomarcador en su orina, o un síntoma inducido al transferir células preparadas a partir de un órgano tal como el bazo y los ganglios linfáticos recolectados después de completar la prueba anterior a ratones sin tratar, o similares.

Los efectos sobre hepatitis son evaluados al inducir hepatitis mediante un método tal como administrar D-galactosamina por si sola o en combinación con lipopolisacárido intraperitonealmente a ratones y administrar concanavalina A por si solo en la vena de la cola, y comparar las concentraciones de AST y ALT en la sangre recolectada 1 hora a 1 semana después de administrar una sustancia inflamatoria, la concentración de citoquina, y la condición histopatológica de lesiones de hígado, entre el grupo de anticuerpo anti-TLR7 humano y el grupo sin administración.

El anticuerpo así obtenido que inhibe la actividad biológica de TLR7 humano es útil como un farmacéutico, particularmente, como un anticuerpo para prevenir o tratar enfermedades inmunes incluyendo lupus eritematoso sistémico, enfermedades alérgicas, infecciones, o cánceres.

Como un ejemplo, el anticuerpo anti-TLR7 humano puede administrarse por si solo o en combinación con al menos un otro agente terapéutico, para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con inflamación inmune, enfermedades alérgicas, infecciones, o cánceres. Ejemplos de otro agente terapéutico que puede administrarse en combinación con el anticuerpo anti-TLR7 humano pueden incluir corticosteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, antimetabolitos de ácido nucleico, inhibidores de la síntesis de ácido nucleico, antifolatos, inhibidores de calcineurina, fármacos antipalúdicos, globulinas antitimocíticas, agentes biológicos dirigidos a antígenos de la superficie celular o agentes biológicos dirigidos a interferones de citocinas o receptores de interferones de citocinas, pero no hay limitación a estos ejemplos.

Ejemplos específicos del agente terapéutico pueden incluir Metilprednisolona como corticosteroide, Loxoprofeno hidrato de sodio, Diclofenaco sódico, Indometacina, y Ácido acetilsalicílico como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, Micofenolato de mofetilo como antimetabolito de ácido nucleico, Ciclofosfamida como inhibidor de la síntesis de ácidos nucleicos, Ciclosporina y Taclorims como inhibidores de calcineurina, Hidroxicloroquina como un fármaco antipalúdico, Metotrexato como antifolato, Zetbulina, Linfoglobulina, y Timoglobulina como globulinas antitimocíticas, Alemtuzumab, Rituximab, y Abatacept como productos biológicos que se dirigen a los antígenos de la superficie celular, e Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab, Belimumab y Anifrolumab como productos biológicos que se dirigen a los interferones de citoquinas o receptores de interferones de citoquinas.

Dependiendo en la condición de enfermedades relacionadas con inflamación inmune, enfermedades alérgicas, infecciones o cánceres y el grado de tratamiento y/o prevención dirigida, dos, tres o más tipos de otros agentes terapéuticos pueden también administrarse, y los otros agentes terapéuticos pueden encapsularse en la misma preparación para así ser administrados al mismo tiempo. Los otros agentes terapéuticos y el anticuerpo anti-TLR7 humano pueden también ser encapsulados en la misma preparación para así ser administrados al mismo tiempo. Además, el anticuerpo anti-TLR7 humano y los otros agentes terapéuticos pueden también encapsularse en preparaciones separadas y administradas al mismo tiempo. Además, los otros agentes terapéuticos y el anticuerpo anti-TLR7 humano pueden también administrarse por separado uno después del otro. Es decir, un agente terapéutico que contiene el anticuerpo anti-TLR7 humano o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo como un ingrediente activo puede ser administrados después de los otros agentes terapéuticos son administrados, o los otros agentes terapéuticos pueden ser administrados después de un agente terapéutico que contiene el anticuerpo anti-TLR7 humano o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo como un ingrediente activo es administrado. En el caso de administración en terapia genética, el gen de un agente terapéutico de proteína y el gen del anticuerpo anti-TLR7 humano pueden insertarse secuencia abajo de las mismas o separadas regiones promotoras y pueden introducirse en los mismos o separados vectores.

Los conjugados de fármacos dirigidos divulgados en M. C. Garnet "Targeted drug conjugates: principles and progress", Advanced Drug Delivery Reviews, (2001) 53, 171-216 pueden producirse al unir los agentes terapéuticos al anticuerpo anti-TLR7 humano o su fragmento. Para este propósito, cualquier fragmento de anticuerpo puede aplicarse, diferente a moléculas de anticuerpo, siempre y

cuando no pierda completamente el reconocimiento de células T. Ejemplos de los mismos pueden incluir fragmentos tales como Fab, F(ab')2, y Fv, y el anticuerpo y tales fragmentos pueden utilizarse en la misma manera que en la presente invención. El modo de unión del anticuerpo anti-TLR7 humano, o el fragmento del anticuerpo, a los agentes terapéuticos puede ser en varias formas divulgadas en M. C. Garnet "Targeted drug conjugates: principles and progress", Advanced Drug Delivery Reviews, (2001) 53, 171-216, G. T. Hermanson "Bioconjugate Techniques" Academic Press, California (1996), Putnam and J. Kopecek "Polymer Conjugates with Anticancer Activity" Advances in Polymer Science (1995) 122, 55-123, etc. Es decir, ejemplos de los mismos pueden incluir un modo en el cual el anticuerpo anti-TLR7 humano está unido químicamente a los agentes terapéuticos directamente o a través de un espaciador como un oligopéptido, o unido a través de un portador de fármaco adecuado. Ejemplos del portador de fármaco pueden incluir liposomas y polímeros solubles en agua. Más específicamente, ejemplos del modo de unión a través de tal portador de fármaco pueden incluir un modo en el cual el anticuerpo y los agentes terapéuticos son incluidos en un liposoma, y el liposoma está unido al anticuerpo, y un modo en el cual los agentes terapéutico están unidos químicamente a un polímero soluble en agua (compuesto con un peso molecular de aproximadamente 1000 a 100000) directamente o a través de un espaciador como un oligopéptido, y el anticuerpo está unido al polímero soluble en agua. El anticuerpo (o el fragmento) pueden unirse a los agentes terapéuticos o los portadores de fármacos como liposomas y polímeros solubles en agua mediante un método conocido por aquellos expertos en la técnica como el método de acuerdo con G. T. Hermanson "Bioconjugate Techniques" Academic Press, California (1996), Putnam and J. Kopecek "Polymer Conjugates with Anticancer Activity" Advances in Polymer Science (1995) 122, 55-123. Los agentes terapéuticos pueden ser incluidos en el liposoma mediante un método conocido por aquellos expertos en la técnica tal como el método de acuerdo con D. D. Lasic "Liposomes: From Physics to Applications", Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam (1993). Los agentes terapéuticos pueden unirse al polímero soluble en agua mediante un método conocido por aquellos expertos en la técnica tal como el método de acuerdo con D. Putnam and J Kopecek "Polymer Conjugates with Anticancer Activity" Advances in Polymer Science (1995) 122, 55-123. Los conjugados del anticuerpo (o el fragmento) y un agente terapéutico de proteína (o el fragmento) pueden producirse mediante un método de ingeniería genética conocido por aquellos expertos en la técnica diferente del método antes mencionado.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vector de expresión el cual comprende un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica al menos uno o aquellos del anticuerpo anti-TLR7 humano o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo, como un ingrediente activo en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir una enfermedad, y un diluyente, un portador, un solubilizante, un emulsionante, un conservante y/o un aditivo, los cuales son farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vector de expresión el cual comprende un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica al menos uno o aquellos del anticuerpo anti-TLR7 humano o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo, en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir una enfermedad, al menos un agente terapéutico en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir una enfermedad, y un diluyente, un portador, un solubilizante, un emulsionante, un conservante y/o un aditivo, los cuales son farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos del agente terapéutico pueden incluir antifolatos, inhibidores de calcineurina, corticosteroides, globulinas antitimocíticas, antimetabolitos de ácidos nucleicos, inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos, agentes biológicos que se dirigen a los antígenos de la superficie celular, o productos biológicos que se dirigen a citoquinas o receptores de citoquinas descritos anteriormente, pero no hay limitación para estos ejemplos.

Las sustancias utilizadas para preparaciones las cuales son aceptables en la composición farmacéutica de la presente invención son preferiblemente no tóxicas, preferiblemente están a la dosis de administración y la concentración de administración, a una persona a quien la composición farmacéutica es administrada.

La composición farmacéutica de la presente invención puede contener sustancias utilizadas para preparaciones para cambiar o mantener el pH, la presión osmótica, la viscosidad, la transparencia, el color, la isotonicidad, la esterilidad, la estabilidad, la tasa de disolución, la tasa de liberación sostenida, la tasa de absorción y la tasa de penetración. Ejemplos de las sustancias utilizadas para preparaciones pueden incluir, pero no están limitadas a: aminoácidos tales como glicina, alanina, glutamina, asparagina, arginina o lisina, agentes antibacteriales, antioxidantes tales como ácido ascórbico, sulfato de sodio o bisulfito de sodio, amortiguadores como ácido fosfórico, ácido cítrico, amortiguador de ácido bórico, bicarbonato de sodio o una solución de ácido tri-clorhídrico (Tris-Hcl, rellenos como manitol o glicina, agentes quelantes como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), agentes complejantes como cafeína, polivinilpirrolidina, β-ciclodextrina, o hidroxipropil-β-ciclodextrina, extensores como glucosa, manosa o dextrina, otros carbohidratos como monosacáridos o disacáridos, agentes colorantes, agentes saborizantes, diluyentes, emulsionantes, polímeros hidrofílicos como polivinilpirrolidina, conservantes tales como polipéptidos de bajo peso molecular, contraiones formadores de sal, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol fenetílico, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno, disolventes como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol, alcoholes de azúcar como manitol o sorbitol, agentes de suspensión, polisorbatos como éster de sorbitán, polisorbato 20 o polisorbato 80, tensioactivos como tritón, trometamina, lecitina o colesterol, potenciadores de estabilidad como sacarosa o sorbitol, potenciadores de la elasticidad como cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o sorbitol, agentes de transporte, excipientes y/o agentes auxiliares farmacéuticos. La cantidad de sustancias utilizadas para preparaciones se agrega a preferiblemente 0.01 a 100 veces, particularmente 0.1 a 10 veces, con respecto al peso del anticuerpo anti-TLR7 humano. La composición adecuada de la composición farmacéutica en preparaciones puede determinarse de manera apropiada por aquellos expertos en la técnica, correspondiente a la enfermedad a ser aplicada, la ruta de administración a ser aplicada, o similares.

Excipientes o portadores en la composición farmacéutica pueden ser líquidos o sólidos. Excipientes o portadores adecuados pueden ser agua para inyección, salina normal, fluido cerebroespinal artificial, u otras sustancias generalmente utilizadas para administración parenteral. Salina normal neutra o salina normal que contiene albúmina sérica también pueden usarse para portadores. La composición farmacéutica puede contener un amortiguador de Tris con un pH de 7.0 a 8.5, un amortiguador de acetato con un pH de 4.0 a 5.5 o un amortiguador de ácido cítrico con un pH de 3.0 a 6.2. además, estos amortiguadores pueden también contener sorbitol u otros compuestos. Ejemplos de la composición farmacéutica de la presente invención pueden incluir una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TLR7 humano y una composición

farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TLR7 humano y al menos un agente terapéutico, y la composición farmacéutica de la presente invención se prepara como un fármaco que tiene una composición seleccionada y una pureza necesaria, en la forma de un producto liofilizado o líquido. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-TLR7 humano y una composición que comprende un anticuerpo anti-TLR7 humano y al menos un fármaco terapéutico para un trastorno de metabolismo óseo puede formarse como un producto liofilizado usando un excipiente adecuado como sacarosa.

La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse para administración parenteral o puede prepararse para absorción gastrointestinal oral. La composición y la concentración de la preparación pueden determinarse dependiendo en el método de administración. Alternativamente, una afinidad que es una afinidad más alta (valor Kd inferior), en términos de la constante de disociación (valor Kd) a TLR7 humano de los anticuerpos anti-TLR7 humano contenidos en la composición farmacéutica de la presente invención, permite que la eficacia de fármaco sea ejercida con dosificación reducida en humanos, y por lo tanto la dosis de la composición farmacéutica de la presente invención en humanos puede también determinarse con base en esta afinidad. La dosis en la presente invención puede ser de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg una vez cada 1 a 180 días cuando el anticuerpo anti-TLR7 humano es administrado a un humano.

Ejemplos de las modalidades de la composición farmacéutica de la presente invención pueden incluir inyecciones que incluyen gota intravenosa, supositorios, preparaciones nasales, preparaciones sublinguales y fármacos transdérmicos.

Aunque la mayoría de las preparaciones de anticuerpo aprobadas son administradas intravenosamente, la administración subcutánea es preferida en muchos entornos médicos. En tal caso, el volumen es limitado a 1.0 a 1.5 mL, y por lo tanto una solución de anticuerpo de alta concentración se requiere dependiendo en la dosis. Sin embargo, cuando la concentración es incrementada, la viscosidad de la solución de fármaco incrementa, y por lo tanto la inyección puede ser imposible debido a la alta viscosidad con el grosor de agujas de inyección comúnmente utilizadas. Es decir, en el caso de seleccionar una inyección, la propiedad de baja viscosidad tiene un significado importante a ser prioritizado como una modalidad de la composición farmacéutica, y un anticuerpo adecuado puede seleccionarse usando la viscosidad como un indicador.

EJEMPLOS

A continuación, la presente invención será descrita de manera específica a manera de ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos. En los siguientes ejemplos, cada operación relacionada con ingeniería genética se realiza de acuerdo con el método divulgado en "Molecular Cloning" (Sambrook, J., Fritsch, E. F. and Maniatis, T., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) o se realiza usando un reactivo comercialmente disponible o kit de acuerdo con las instrucciones del producto comercialmente disponible, a menos que se especifique lo contrario.

EJEMPLO 1

Producción del anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón

1)-1 Inmunización

1)-1-1 Establecimiento de la línea celular Ba/F3 que expresa TLR7 humano-Flag-His×6/Unc93B1 humano-HA×2

El gen de TLR7 humano (variante 2) (SEQ ID NO: 3) fue integrado en vectores retrovirales, pMXs (Cell Biolabs, Inc.) etiquetados con Flag-His×6 agregada a la C-terminal del gen utilizando una enzima, In Fusion (marca registrada) (Takara Bio Inc). Los vectores retrovirales fueron transfectados en una línea celular empacadora con base en la línea celular HEK293, Plat-E (Cell Biolabs, Inc.) usando un reactivo de transfección, Fugene (marca registrada) 6 (Roche). El sobrenadante de cultivo se recolectó 24 horas después y se utilizó como una suspensión de virus. La suspensión de virus se mezcló con un reactivo de transfección, DOTAP (Roche), la mezcla se agregó a una línea celular Ba/F3 (RIKEN, BRC), y se realizó una centrifugación a alta velocidad a 2000 rpm durante 1 hora, para establecer una línea celular Ba/F3 que expresa TLR7 humano-Flag-His×6.

El TLR7 humano codificado por el gen de TLR7 humano (variante 2) (SEQ ID NO: 3) comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4. La secuencia se muestra en la Figura 2.

El gen de Unc93B1 humano (SEQ ID NO: 55) fue integrado en vectores retrovirales, pMXs (Cell Biolabs, Inc.) etiquetados con HA×2 agregada a la C-terminal del gen utilizando una enzima, In Fusion (marca registrada) (Takara Bio Inc). Los vectores retrovirales fueron transfectados en una línea celular empacadora con base en la línea celular HEK293, Plat-E (Cell Biolabs, Inc.) usando un reactivo de transfección, Fugene (marca registrada) 6 (Roche). El sobrenadante de cultivo se recolectó 24 horas después y se utilizó como una suspensión de virus. La suspensión de virus se mezcló con un reactivo de transfección, DOTAP (Roche), la mezcla se agregó a la línea celular Ba/F3 expresando TLR7 humano-Flag-His×6 establecido antes, y se realizó una centrifugación a alta velocidad a 2000 rpm durante 1 hora, para establecer una línea celular Ba/F3 que expresa TLR7 humano-Flag-His×6/Unc93B1 humano-HA×2.

1)-1-2 Inmunización de ratón

La línea celular Ba/F3 expresando TLR7 humano-Flag-His×6/Unc93B1 humano-HA×2 establecido antes en 1)-1-1 se mezcló con un adyuvante, TiterMAX (marca registrada) Gold (TiterMax USA, Inc.), y la mezcla se administró como un antígeno a la suela, la base de la cola, y la cavidad peritoneal de ratones deficientes de TLR9 con fondo BALB/c producidos por el Instituto de Ciencias Médicas de la Universidad de Tokio un total de 3 veces por semana.

A la 4ta vez, la línea celular Ba/F3 expresando TLR7 humano-Flag-His×6/Unc93B1 humano-HA×2 suspendido en 1×PBS se administró intraperitonealmente.

El bazo se removió 5 días después de la última inmunización y se utilizó para producir hibridomas.

1)-2 Producción de hibridomas

Las células de bazo después de la inmunización se mezclaron con la línea celular Sp2/o

(ATCC), y la fusión celular se realizó usando un kit de fusión celular HVJ-E (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD). A fin de seleccionar hibridomas, las células fueron cultivadas a partir del día después de la operación de fusión celular en RPMI1640 (Life Technologies) conteniendo una solución de cultivo que contiene HAT (Thermo Fisher Scientific) (10% FBS), 50-μM 2-Mercaptoetanol (Life Technologies), 50-U/mL Penicilina, y 50-μg/mL Estreptomicina(Life Technologies), y las colonias de hibridoma que surgieron fueron recolectadas para producir hibridomas monoclonales.

1)-3 Cribado de la unión del anticuerpo a TLR7 humano mediante citometría de flujo

El sobrenadante de cultivo se recolectó de hibridomas formando colonias bajo un microscopio y se utilizaron para cribado. Una línea celular Ba/F3 expresando hTLR7-Flag-His×6/hUnc93B1-HA×2 sujetos a permeación de la membrana con 0.1% Saponina (Sigma-Aldrich Co. LLC) y células Ba/F3 que no expresan nada fueron cada una teñidas con el sobrenadante de cultivo y se analizaron mediante citometría de flujo (LSRFortessaTMX-20, Becton, Dickinson and Company), para seleccionar hibridomas que producen anticuerpo anti-hTLR7.

1)-4 Cribado de la inhibición del anticuerpo contra TLR7 humano de la función de TLR7 humano mediante citometría de flujo

El gen de TLR7 humano (variante 2) (SEQ ID NO: 3) y el gen de Unc93B1 humano D34A mutante-HA×2 (SEQ ID NO: 86) fueron introducidos en una línea celular Ba/F3 (RIKEN, BRC) usando un retrovirus. Además, un plásmido reportero de proteína fluorescente NF-κB-verde(GFP) (STRATAGENE) se transfectó en las células mediante el método de electroporación, de manera que una línea celular Ba/F3 expresando hTLR7/hUnc93B1 D34A mutante-HA×2 y capaz de analizar la activación de NF-κB se estableció, y el sobrenadante de cultivo de hibridoma se agregó a la línea celular. Las células fueron estimuladas 4 horas después con 25 ng/ml de un ligando de TLR7, R848 (InvivoGen). Como resultado de analizar los efectos inhibidores de la respuesta de TLR7 humano al medir la intensidad de fluorescencia de GFP usando citometría de flujo 24 horas después, tres hibridomas que producen anticuerpo anti-TLR7 humano se seleccionaron y se nombraron AT01, NB7, y FAN2, respectivamente.

En la descripción, los anticuerpo producidos por hibridomas AT01, NB7, y FAN2 son referidos como anticuerpo AT01, anticuerpo NB7, y anticuerpo FAN2, respectivamente.

1)-5 Determinación de isotipo de anticuerpo

Los isotipos de los anticuerpos producidos por los hibridomas que producen anticuerpo anti-TLR7 humano (AT01, NB7, y FAN2) obtenidos en 1)-4 fueron cada uno determinados usando un Kit de Isotipado de Anticuerpo Monoclonal de Ratón IsoStrip (Merck KGaA). Como resultado, los isotipos del anticuerpo AT01, anticuerpo NB7, y anticuerpo FAN2 fueron cada uno determinados que eran un IgG1/cadena κ.

1)-6 Preparación del anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón

El anticuerpo monoclonal anti-TLR7 humano se purificó de ascitis recolectada aproximadamente 10 días después de que cada hibridoma fue administrado intraperitonealmente a ratones desnudos ICR-CD1-Foxn1 (ICR-nu, CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) pretratados con pristano (Sigma-Aldrich Co. LLC., actualmente, Merck KGaA).

Primero, pristano fue administrado intraperitonealmente a ICR-nu, y los ratones se criaron durante 7 días o más. Después de eso, el hibridoma produciendo AT01, NB7, o FAN2 se cultivó en RPMI1640 (Life Technologies) conteniendo 10% FBS, 50-μM 2-Mercaptoetanol (Life Technologies), 50-U/mL Penicilina, y 50-μg/mL Estreptomicina (Life Technologies), seguido por proliferación a un volumen suficiente. Después, el hibridoma se suspendió en 1×PBS y se administró intraperitonealmente al ICR-nu.

La ascitis se recolectó 10 días después, y las células de sangre fueron sedimentadas por una centrífuga de alta velocidad, para recolectar un sobrenadante. Después de una dilución de 10 veces con 1×PBS, la ascitis se pasó a través de un filtro de 0.45 μm (Millipore).

El anticuerpo se purificó de la ascitis antes mencionada en una columna de proteína G (GE Healthcare Japan Corporation) usando un AKTAprime plus (GE Healthcare Japan Corporation)

Subsecuentemente, el reemplazo de amortiguador con salina se realizó junto con el enriquecimiento usando PD-10 (GE Healthcare Japan Corporation), para preparar el anticuerpo a una concentración de 1.0 mg/mL o más.

Finalmente, la esterilización con Millex-GV 0.22 μm (Millipore) se realizó, para dar una mezcla purificada.

EJEMPLO 2

Evaluación *in vitro* del anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón

2)-1 Evaluación de la selectividad de unión del anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón

2)-1-1 Establecimiento de la línea celular Ba/F3 que expresa TLR7 de ratón-Flag-His×6

El gen de TLR7 de ratón (SEQ ID NO: 56) fue integrado en vectores retrovirales, pMXs (Cell Biolabs, Inc.) etiquetados con Flag-His×6 agregada a la C-terminal del gen utilizando una enzima, In Fusion (marca registrada) (Takara Bio Inc). Los vectores retrovirales fueron transfectados en una línea celular empacadora con base en la línea celular HEK293, Plat-E (Cell Biolabs, Inc.) usando un reactivo de transfección, Fugene (marca registrada) 6 (Roche). El sobrenadante de cultivo se recolectó 24 horas después y se utilizó como una suspensión de virus. La suspensión de virus se mezcló con un reactivo de transfección, DOTAP (Roche), la mezcla se agregó a una línea celular Ba/F3 (RIKEN, BRC), y se realizó una centrifugación a alta velocidad a 2000 rpm durante 1 hora, para establecer una línea celular Ba/F3 que expresa TLR7 de ratón-Flag-His×6.

El TLR7 de ratón codificado por el gen de TLR7 de ratón (SEQ ID NO: 56) comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 83. La secuencia se muestra en la Figura 3.

2)-1-2 Establecimiento de la línea celular Ba/F3 que expresa TLR7 de rata-Flag-His×6

El gen de TLR7 de rata (SEQ ID NO: 57) fue integrado en vectores retrovirales, pMXs (Cell Biolabs, Inc.) etiquetados con Flag-His×6 agregada a la C-terminal del gen utilizando una enzima, In Fusion (marca registrada) (Takara Bio Inc). Los vectores retrovirales fueron transfectados en una línea celular empacadora con base en la línea celular HEK293, Plat-E (Cell Biolabs, Inc.) usando un reactivo de transfección, Fugene (marca registrada) 6 (Roche). El sobrenadante de cultivo se recolectó 24 horas después y se utilizó como una suspensión de virus. La suspensión de virus se mezcló con un reactivo de transfección, DOTAP (Roche), la mezcla se agregó a una línea celular Ba/F3 (RIKEN, BRC), y se realizó una centrifugación a alta velocidad a 2000 rpm durante 1 hora,

para establecer una línea celular Ba/F3 que expresa TLR7 de rata-Flag-His×6.

El TLR7 de rata codificado por el gen de TLR7 de rata (SEQ ID NO: 57) comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 84. La secuencia se muestra en la Figura 4.

2)-1-3 Establecimiento de la línea celular Ba/F3 que expresa TLR7 de mono-Flag-His×6

El gen de TLR7 de mono (SEQ ID NO: 58) fue integrado en vectores retrovirales, pMXs (Cell Biolabs, Inc.) etiquetados con Flag-His×6 agregada a la C-terminal del gen utilizando una enzima, In Fusion (marca registrada) (Takara Bio Inc). Los vectores retrovirales fueron transfectados en una línea celular empacadora con base en la línea celular HEK293, Plat-E (Cell Biolabs, Inc.) usando un reactivo de transfección, Fugene (marca registrada) 6 (Roche). El sobrenadante de cultivo se recolectó 24 horas después y se utilizó como una suspensión de virus. La suspensión de virus se mezcló con un reactivo de transfección, DOTAP (Roche), la mezcla se agregó a una línea celular Ba/F3 (RIKEN, BRC), y se realizó una centrifugación a alta velocidad a 2000 rpm durante 1 hora, para construir una línea celular Ba/F3 que expresa TLR7 de mono-Flag-His×6.

El TLR7 de mono codificado por el gen de TLR7 de mono (SEQ ID NO: 58) comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 85. La secuencia se muestra en la Figura 5.

2)-1-4 Evaluación de la selectividad de unión del anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón mediante citometría de flujo

La línea celular Ba/F3 expresando TLR7 humano-Flag-His×6/Unc93B1 humano-HA×2 establecida en 1)-1-1, la línea celular Ba/F3 expresando TLR7 de ratón-Flag-His×6 establecida antes en 2)-1-1, la línea celular Ba/F3 expresando TLR7 de rata-Flag-His×6×2 establecida antes en 2)-1-2, y la línea celular Ba/F3 expresando TLR7 de mono-Flag-His×6 establecida antes en 2)-1-3 fueron sujetas a permeación de membrana con 0.1% Saponina y se tiñeron usando el anticuerpo AT01, anticuerpo 7 NB, y el anticuerpo FAN2, y un anticuerpo secundario, anti- anti-IgG de ratón de cabra (H+L)-PE (eBioscience). La selectividad de unión de cada anticuerpo se evaluó al comparar la intensidad de fluorescencia promedio (MFI) con base en el análisis de citometría de flujo.

Los resultados indican que el anticuerpo AT01, anticuerpo NB7, y anticuerpo FAN2 específicamente se unieron a TLR7 humano o TLR7 de mono y no se unieron a TLR7 de ratón o TLR7 de rata.

2)-2 Evaluación de la habilidad de unión del anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón

La línea celular Ba/F3 expresando TLR7 humano-Flag-His×6/Unc93B1 humano-HA×2 establecida antes en 1)-1-1 fue sujeta a permeación de membrana con 0.1% Saponina y se tiñó utilizando una serie de dilución del anticuerpo AT01, anticuerpo 7 NB, y anticuerpo FAN2, y un anticuerpo secundario, anti-IgG de ratón de Cabra (H+L)-PE (eBioscience). La actividad de unión de cada anticuerpo se evaluó al comparar la intensidad de fluorescencia media (MFI) con base en el análisis de citometría de flujo.

Los resultados indican que el anticuerpo que tiene la actividad de unión más alta estaba en el orden de anticuerpo AT01, anticuerpo NB7, y anticuerpo FAN2.

2)-3 Actividad inhibidora del anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón sobre la producción de citoquinas.

Las PBMCs humanas se compraron de Cellular Technology Limited como un producto congelado y se descongelaron de acuerdo con las instrucciones para uso.

Las PBMCs suspendidas a una concentración de 2.5×10^6 células/mL en RPMI1640 (Life Technologies Corp.) conteniendo 10% FBS, 1-mM Piruvato de Sodio (Life Technologies Corp.), 0.1-mM MEM Aminoácidos No Esenciales (Life Technologies Corp.), 50-μM 2-Mercaptoetanol (Life Technologies Corp.), 50-U/mL Penicilina, y 50-μg/mL Estreptomicina (Life Technologies Corp.) se sembraron en una placa de cultivo celular de 96 pozos a 100 μL cada uno, y el anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón, anticuerpo AT01, anticuerpo NB7, o anticuerpo FAN2, o un anticuerpo de control IgG de ratón (BioLegend, Inc.) se agregó a la misma a 80 μL/pozo, seguido por el pretratamiento en una incubadora a 37°C durante 4 horas.

Después, 1-mg/mL CL-264 (InvivoGen) se agregó a la misma a 20 μL/pozo, y la mezcla se agitó bien, seguido por cultivar a 37°C durante aproximadamente 20 horas bajo 5% CO_2. La placa se agitó bien y después se centrifugó a 1500 rpm durante 5 minutos, y la concentración de interleucina-6 (IL-6) contenida en el sobrenadante se midió mediante el método FRET (Cisbio Bioassay. Inc).

La Figura 6 muestra los resultados. El anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón suprimió la producción de IL-6 de PBMCs humanas tratadas con CL-264 en una manera dependiente de concentración. El anticuerpo AT01, anticuerpo NB7, y anticuerpo FAN2 inhibió la producción de IL-6 de las PBMCs humanas en una manera dependiente de concentración. Las concentraciones inhibidoras medias (IC_{50}) del anticuerpo AT01, anticuerpo NB7 y el anticuerpo FAN2 fueron 192 ng/mL, 771 ng/mL, y 8389 ng/mL, respectivamente, las cuales se calcularon de las concentraciones de los dos valores, los cuales están en cualquier lado de la actividad inhibidora de 50%, y la actividad inhibidora cuando cada una de las dos concentraciones fueron agregadas.

Mientras tanto, no se observó una inhibición en el anticuerpo de control IgG de ratón incluso a una concentración de 10 μg/mL.

EJEMPLO 3

Determinación de la secuencia de nucleótidos y secuencia de aminoácidos de ADNc que codifica la región variable del anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón.

3)-1 Síntesis de ADNc

ARN total se recolectó de los hibridomas de AT01, NB7, y FAN2 usando un reactivo TRIzol (Ambion). Subsecuentemente, ADNc fue sintetizado usando un kit de Síntesis de ADNc 1ra Cadena PrimeScript (TAKARA).

3)-2 Amplificación y secuenciación de los fragmentos del gen de la región variable de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina de ratón

Las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones variables del anticuerpo contenido en el ADNc sintetizado se determinaron por GenScript Corporation.

3)-2-1 Anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón (AT01)

La secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo AT01 como se determinó antes se expone en la SEQ ID NO: 5 en el

Listado de Secuencias.

La secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos del ADNc que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo NB7 como se determinó antes se expone en la SEQ ID NO: 11 en el Listado de Secuencias.

3)-2-2 Anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón (NB7)

La secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo NB7 como se determinó antes se expone en la SEQ ID NO: 7 en el Listado de Secuencias.

La secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos del ADNc que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo NB7 como se determinó antes se expone en la SEQ ID NO: 13 en el Listado de Secuencias.

3)-2-3 Anticuerpo anti-TLR7 humano de ratón (FAN2)

La secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo FAN2 como se determinó antes se expone en la SEQ ID NO: 9 en el Listado de Secuencias.

La secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos del ADNc que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo FAN2 como se determinó antes se expone en la SEQ ID NO: 15 en el Listado de Secuencias.

EJEMPLO 4

Producción del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico

4)-1 Construcción del vector de expresión del anticuerpo anti-TLR7 quimérico

4)-1-1 Construcción del vector de expresión de cadena ligera quimérica, pCMA-LK

Un fragmento de ADN (SEQ ID NO: 59) que contiene un fragmento de aproximadamente 5.4-kb obtenido al digerir el plásmido pcDNA3.3-TOPO/LacZ (Invitrogen Corp.) con enzimas de restricción, XbaI y PmeI y una secuencia de ADN que codifica la secuencia de señal de cadena ligera humana y la región constante de cadena kappa humana fueron unidas usando un kit de clonación In-Fusion HD PCR (Clontech Laboratories, Inc.), para producir pcDNA3.3/LK. pCMA-LK se construyó al remover la unidad de expresión de neomicina del pcDNA3.3/LK.

4) -1-2) Construcción del vector de expresión de cadena pesada de IgG1 quimérico, pCMA-G1

Un fragmento de ADN (SEQ ID NO: 60) que contiene un fragmento de ADN obtenido por la digestión de pCMA-LK con XbaI y PmeI y remoción de la secuencia de señal de la cadena ligera y la región constante de cadena kappa humana se unieron a una secuencia de ADN que codifica la secuencia de señal de cadena pesada humana y la región constante de IgG1 humano usando un kit de clonación In-Fusion HD PCR (Clontech Laboratories, Inc.), para construir pCMA-G1.

4)-1-3 Construcción del vector de expresión del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico AT01

Un fragmento de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo cAT01 representado por los nucleótidos 36 a 422 en la

secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 61 se sintetizó (Geneart AG). El fragmento de ADN sintetizado se insertó en el sitio donde se cortó pCMA-G1 con una enzima de restricción, BlpI, usando un kit de clonación In-Fusion HD PCR (Clontech Laboratories, Inc.), construyendo así un vector de expresión de la cadena pesada del anticuerpo cAT01. La cadena pesada del anticuerpo cAT01 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35 incluyendo la secuencia de señal. La secuencia se muestra en la Figura 7.

El fragmento de ADN (SEQ ID NO: 62) que comprende una secuencia de ADN que codifica la cadena ligera del anticuerpo cAT01 fue sintetizada (Geneart AG). Usando el pCMA-LK producido en el Ejemplo 4)-1-1, se construyó un vector de expresión de la cadena ligera del anticuerpo cAT01 en la misma manera como antes. La cadena ligera del anticuerpo cAT01 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36 incluyendo la secuencia de señal. La secuencia se muestra en la Figura 7.

4)-1-4 Construcción del vector de expresión del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico NB7

Un fragmento de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo cNB7 representado por los nucleótidos 36 a 440 en la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 63 se sintetizó (Geneart AG). Un vector de expresión de la cadena pesada de cNB7 se construyó de la misma manera como en el Ejemplo 4)-1-3. La cadena pesada del anticuerpo cNB7 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37 incluyendo la secuencia de señal. La secuencia se muestra en la Figura 8.

Un fragmento de ADN (SEQ ID NO: 64) que comprende la secuencia de ADN que codifica la cadena ligera del cNB7 fue sintetizada (Geneart AG). Usando el pCMA-LK producido en el Ejemplo 4)-1-1, se construyó un vector de expresión de la cadena ligera del cNB7 en la misma manera como en el Ejemplo 4)-1-3. La cadena ligera del anticuerpo cNB7 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 incluyendo la secuencia de señal. La secuencia se muestra en la Figura 8.

4)-1-5 Construcción del vector de expresión del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico FAN2

Un fragmento de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo cFAN2 representado por los nucleótidos 36 a 437 en la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 65 se sintetizó (Geneart AG). Un vector de expresión de la cadena pesada de cFAN2 se construyó de la misma manera como en el Ejemplo 4)-1-3. La cadena pesada del anticuerpo cFAN2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39 incluyendo la secuencia de señal. La secuencia se muestra en la Figura 9.

Un fragmento de ADN (SEQ ID NO: 66) que comprende la secuencia de ADN que codifica la cadena ligera del cFAN2 fue sintetizada (Geneart AG). Usando el pCMA-LK producido en el Ejemplo 4)-1-1, se construyó un vector de expresión de la cadena ligera del cFAN2 de la misma manera como en el Ejemplo 4)-1-3. La cadena ligera del anticuerpo cFAN2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 incluyendo la secuencia de señal. La secuencia se muestra en la Figura 9.

4)-2 Producción del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico

4)-2-1 Producción del anticuerpo AT01 quimérico

Células FreeStyle 293F (Invitrogen Corp.) se pasaron y cultivaron de acuerdo al manual. 1.2

$\times 10^9$ células FreeStyle 293F (Invitrogen Corp.) en la fase de crecimiento logarítmica se sembraron en un Matraz Fernbach Erlenmeyer de 3 L (Corning Incorporated) y se diluyeron con un medio de expresión FreeStyle293 (Invitrogen Corp.) a una concentración de 2.0×10^6 células/mL. 0.24 mg del vector de expresión de la cadena pesada construido antes en 4)-1-3, 0.36 mg del vector de expresión de la cadena ligera construido antes en 4)-1-3, y 1.8 mg de Polietilenimina (Polyscience #24765) se agregaron a 40 mL de un medio Opti-Pro SFM (Invitrogen Corp.), seguido por agitación suave y dejándose además reposar durante 5 minutos. Después, la mezcla se agregó a las células FreeStyle 293F. Después de agitar el cultivo en una incubadora a 37°C bajo 8% CO_2 durante 4 horas a 90 rpm, 600 ml de medio EX-CELL VPRO (SAFC Biosciences), 18 ml de GlutaMAX I (Gibco), y 30 mL de Ultrafiltrado de Levadura (Gibco) se agregaron al mismo, seguido por agitar el cultivo en una incubadora a 37°C bajo 8% CO_2 a 90 rpm durante 7 días, y el sobrenadante de cultivo obtenido se filtró con un Filtro de Cápsula Desechable (Advantec #CCS-045-E1H), para producir un anticuerpo AT01 quimérico.

4)-2-2 Producción del anticuerpo NB7 quimérico

Usando el vector de expresión de cadena pesada y el vector de expresión de cadena ligera construidos en 4)-1-4 antes, se produjo un anticuerpo NB7 quimérico producido mediante el método de 4)-2-1.

4)-2-3 Producción del anticuerpo FAN2 quimérico

Usando el vector de expresión de cadena pesada y el vector de expresión de cadena ligera construidos en 4)-1-5 antes, se produjo un anticuerpo FAN2 quimérico mediante el método de 4)-2-1.

4)-3 Purificación del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico

Un anticuerpo de interés se purificó de cada sobrenadante de cultivo obtenido en el Ejemplo 4)-2 mediante un proceso de un paso de cromatografía de afinidad de rProteína A. El sobrenadante de cultivo se aplicó a una columna (GE Healthcare Bioscience) rellena con MabSelectSure equilibrada con PBS, y después la columna se lavó con PBS en un volumen de dos veces o más el volumen de la columna. Después, se llevó a cabo la elución con una solución al 2 M de clorhidrato de arginina (pH 4.0), para recolectar una fracción que contiene el anticuerpo. La fracción fue sujeta a reemplazo de amortiguador con PBS(-) mediante diálisis (Casete de Diálisis Slide-A-Lyzer, Thermo Scientific). El anticuerpo se concentró con un Dispositivo de Filtro Centrifugal UF, VIVASPIN20 (peso molecular de la fracción UF10K, Sartorius AG), para preparar la IgG a una concentración de 10 mg/mL o más. Finalmente, la filtración se llevó a cabo con un filtro Minisart-Plus (Sartorius AG), para dar una muestra purificada.

EJEMPLO 5

Actividad *in vitro* del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico

5)-1 Actividad de unión al antígeno del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico mediante citometría de flujo

Una línea celular Ba/F3 expresando TLR7 humano-Flag-His×6/hUnc93B1-HA×2 fue sujeta a permeación de membrana con Saponina al 0.1% y se tiñó utilizando la serie de dilución del anticuerpo AT01 quimérico, anticuerpo NB7, y anticuerpo FAN2 a las concentraciones de anticuerpo obtenidas en el Ejemplo 4, y el anticuerpo secundario, anti-IgG humano de Cabra Fc-PE (eBioscience). La actividad de unión de cada anticuerpo se evaluó al comparar la MFI con base en el análisis de citometría de flujo. Los resultados indican que el anticuerpo que tiene la actividad de unión más alta estaba en el orden de anticuerpo AT01 quimérico (cAT01), anticuerpo NB7 quimérico (cNB7), y anticuerpo FAN2 quimérico (cFAN2).

5)-2 Actividad inhibidora del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico sobre la producción de citoquinas.

Las PBMCs humanas se compraron de Cellular Technology Limited como un producto congelado y se descongelaron de acuerdo con las instrucciones para uso. Las PBMCs suspendidas a una concentración de 2.5×10^6 células/mL en RPMI1640 (Life Technologies Corp.) conteniendo 10% FBS, 1 mM de Piruvato de Sodio (Life Technologies Corp.), 0.1-mM MEM Aminoácidos No Esenciales (Life Technologies Corp.), 50-μM 2-Mercaptoetanol (Life Technologies Corp.), Penicilina de 50 U/mL, y Estreptomicina de 50-μg/mL (Life Technologies Corp.) se sembraron en una placa de cultivo celular de 96 pozos a 100 μL cada uno, y el anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico, cAT01, cNB7, o cFAN2, o un anticuerpo de control IgG humano (Eureka Therapeutics) se agregó a la misma a 80 μL/pozo, seguido por el pretratamiento en una incubadora a 37°C durante 4 horas. Después, 1-mg/mL CL-264 (InvivoGen) se agregó a la misma a 20 μL/pozo, y la mezcla se agitó bien, seguido por cultivar a 37°C durante aproximadamente 20 horas bajo 5% CO_2. La placa se agitó bien y después se centrifugó a 1500 rpm durante 5 minutos, y la concentración de IL-6 contenida en el sobrenadante se midió mediante el método FRET (Cisbio Bioassay. Inc).

La Figura 10 muestra que el anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico suprime la producción de IL-6 de las PBMCs humanas tratadas con CL-264 en una manera dependiente de concentración. Los anticuerpos cAT01, cNB7, y cFAN2 inhibieron la producción de IL-6 de PBMCs humanas dependiendo en la concentración agregada. Las concentraciones inhibidoras medias (IC_{50}) de los anticuerpos cAT01, cNB7 y cFAN2 fueron 35 ng/mL, 196 ng/mL, 10000 ng/mL o más, respectivamente, las cuales se calcularon de las concentraciones de los dos valores, los cuales están en cualquier lado de la actividad inhibidora de 50%, y la actividad inhibidora cuando cada una de las dos concentraciones fueron agregadas.

Mientras tanto, no se observó una inhibición en el anticuerpo de control IgG humano incluso a una concentración de 10 μg/mL.

EJEMPLO 6

Producción del anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado

6)-1 Diseño humanizado del anticuerpo anti-TLR7 humano

6)-1-1 Modelado molecular de regiones variables del anticuerpo

El modelado molecular de las regiones variables se realizó mediante un método conocido como modelado de homología (Methods in Enzymology, 203, 121-153, (1991)) usando un programa de análisis de estructura tri-dimensional de proteína comercialmente disponible, BioLuminate (Schrodinger K.K). La plantilla utilizada era una estructura registrada en el Banco de Datos de Proteína (Nuc. Acid Res. 35, D301-D303 (2007)) que tenía una alta identidad de secuencia con las regiones variables de las cadenas pesada y ligera.

6)-1-2 Diseño de secuencia de aminoácidos humanizada

Una técnica conocida como injerto de CDR (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 10029-10033(1989)) se utilizó para la humanización. Los aceptores que tenían alta identidad se seleccionaron de las secuencias consensas definidas en Kabat et al. (Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)) y las secuencias de línea germinal humanas registradas en IMGT (THE INTERNATIONAL IMMUNOGENETICS INFORMATION SYSTEM (marca registrada), http://www.imgt.org), y residuos donantes a ser transferidos sobre los aceptores se seleccionaron al analizar los modelos tri-dimensionales con referencia a los estándares proporcionados por Queen et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 10029-10033 (1989)).

6)-1-3 Diseño de secuencia de aminoácidos humanizada del anticuerpo AT01

Las secuencias consensas del subgrupo 1 de la cadena gamma y el subgrupo 1 de la cadena kappa humanas que tienen alta identidad con las regiones marco de cAT01 se seleccionaron como los aceptores de cAT01. En el modelado molecular de las regiones variables, una estructura conocida (PDB ID:)1E4W se utilizó como una plantilla.

6)-1-3-1 Humanización de la cadena pesada del anticuerpo AT01

(1) La cadena pesada diseñada fue nombrada huAT01_H1_IgG1LALA. huAT01_H1_IgG1LALA comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 45 incluyendo la secuencia de señal como una secuencia de aminoácidos de longitud completa de cadena pesada. La secuencia se muestra en la Figura 11. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 135 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 136 a 465 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 45 a 54 es la CDRH1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 69 a 78 es la CDRH2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 118 a 124 es la CDRH3.

La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45 comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 67. Además, la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 77$ (n34).

(2) La cadena pesada diseñada fue nombrada huAT01_H3_IgG1LALA. huAT01_H3_IgG1LALA incluyendo la secuencia de señal como una secuencia de aminoácidos de longitud completa de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 46. La secuencia se muestra en la Figura 12. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 135 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 136 a 465 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 45 a 54 es la CDRH1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 69 a 78 es la CDRH2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 118 a 124 es la CDRH3.

La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46 comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 68. Además, la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 78.

(3) La cadena pesada diseñada fue nombrada huAT01_H3_IgG4Pro. huAT01_H3_IgG4Pro incluyendo la secuencia de señal como una secuencia de aminoácidos de longitud completa de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 47. La secuencia se muestra en la Figura 13. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 135 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 136 a 462 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 45 a 54 es la CDRH1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 69 a 78 es la CDRH2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 118 a 124 es la CDRH3.

La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 69. Además, la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 78.

La Figura 14 muestra la comparación de la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 5) de la región variable de cAT01_H, la cual es la cadena pesada del anticuerpo cAT01 quimérico (el cual será referido de aquí en adelante como cAT01_H), la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 41) de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humanizado, huAT01_H1_IgG1LALA (el cual será referido de aquí en adelante como huAT01_H1), y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 42) de la región variable de huAT01_H3_IgG1LALA (el cual será referido de aquí en adelante como huAT01_H3). En las secuencias de huAT01_H1 y huAT01_H3, el símbolo "·" representa el mismo residuo de aminoácido que aquel de cAT01_H, y un residuo de aminoácido sustituido se muestra en el sitio donde el residuo de aminoácidos es descrito.

6)-1-3-2 Humanización de la cadena ligera del anticuerpo AT01

La cadena ligera diseñada fue nombrada huAT01_L1. huAT01_L1 comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 48 incluyendo la secuencia de señal como una secuencia de aminoácidos de longitud completa de cadena ligera. La secuencia se muestra en la Figura 15. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 20 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 126 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 127 a 233 es la región constante. Además, la secuencia de

aminoácidos en las posiciones 44 a 54 es la CDRL1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70 a 76 es la CDRL2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 109 a 116 es la CDRL3.

La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48 comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 70. Además, la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 79.

La cadena ligera diseñada fue nombrada huAT01_L2. huAT01_L2 comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 49 incluyendo la secuencia de señal como una secuencia de aminoácidos de longitud completa de cadena ligera. La secuencia se muestra en la Figura 16. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 20 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 126 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 127 a 233 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 44 a 54 es la CDRL1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70 a 76 es la CDRL2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 109 a 116 es la CDRL3.

La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49 se establece en SEQ ID NO: 71. Además, la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 80.

La Figura 17 muestra la comparación de la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 11) de la región variable de cAT01_L, la cual es la cadena ligera del anticuerpo cAT01 quimérico (el cual será referido de aquí en adelante como cAT01_L), la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 43) de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humanizado huAT01_L1 (el cual será referido de aquí en adelante como huAT01_L1), y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 44) de la región variable de huAT01_L2 (el cual será referido de aquí en adelante como huAT01_L2). En las secuencias de huAT01_L1 y huAT01_L2, el símbolo "·" representa el mismo residuo de aminoácido que aquel de cAT01_L, y un residuo de aminoácido sustituido se muestra en el sitio donde el residuo de aminoácidos es descrito.

6)-1-4 Diseño de secuencia de aminoácidos humanizada de NB7

Las secuencias de línea germinal humanas IGHV4-30-4*02 y IGHJ6*01 que tienen alta identidad con las regiones marco de cNB7 fueron seleccionadas como los aceptores de cNB7. En el modelado molecular de las regiones variables, una estructura conocida (PDB ID:3CDF) se utilizó como una plantilla.

6)-1-4-1 Humanización de la cadena pesada del anticuerpo NB7

(1) La cadena pesada diseñada fue nombrada huNB7_H3_IgG1LALA. huNB7_H3_IgG1LALA comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 52 incluyendo la secuencia de señal como una secuencia de aminoácidos de longitud completa de cadena pesada. La secuencia se muestra en la Figura 18. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 141 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 142 a 471 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 45 a 55 es la CDRH1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70 a 78 es la CDRH2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 118 a 130 es la CDRH3.

La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 se establece en SEQ ID NO: 72. Además, la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 81.

(2) La cadena pesada diseñada fue nombrada huNB7_H3_IgG4Pro. huNB7_H3_IgG4Pro comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 54 incluyendo la secuencia de señal como una secuencia de aminoácidos de longitud completa de cadena pesada. La secuencia se muestra en la Figura 19. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 19 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 141 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 142 a 468 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 45 a 55 es la CDRH1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70 a 78 es la CDRH2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 118 a 130 es la CDRH3.

La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54 se establece en SEQ ID NO: 73. Además, la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 81.

La Figura 20 muestra la comparación de la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 7) de la región variable de cNB7_H, la cual es la cadena pesada del anticuerpo cNB7 quimérico (el cual será referido de aquí en adelante como cNB7_H) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 50) de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo humanizado huNB7_H3_IgG1LALA (el cual será referido de aquí en adelante como huNB7_H3). En huNB7_H3, el símbolo "·" representa el mismo residuo de aminoácido que aquel de cNB7_H, y un residuo de aminoácido sustituido se muestra en el sitio donde el residuo de aminoácidos es descrito.

6)-1-4-2 Humanización de la cadena ligera del anticuerpo NB7

La cadena ligera diseñada fue nombrada huNB7_L3. huNB7_L3 comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 53 incluyendo la secuencia de señal como una secuencia de aminoácidos de longitud completa de cadena ligera. La secuencia se muestra en la Figura 21. En la secuencia, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 20 es la secuencia de señal, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 126 es la región variable, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 127 a 233 es la región constante. Además, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 44 a 54 es la CDRL1, la secuencia de aminoácidos en las posiciones 70 a 76 es la CDRL2, y la secuencia de aminoácidos en las posiciones 109 a 116 es la CDRL3.

La secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53 se establece en SEQ ID NO: 74. Además, la secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 82.

La Figura 22 muestra la comparación de la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 13) de la región variable de cNB7_L, la cual es la cadena ligera del anticuerpo cNB7 quimérico (el cual será referido de aquí en adelante como cNB7_L) y la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 51) de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo humanizado huNB7_L3 (el cual será referido de aquí en adelante como huNB7_L3). En huNB7_L3, el símbolo "·" representa el mismo residuo de aminoácido que aquel de cNB7_L, y un residuo de aminoácido sustituido se muestra en el sitio donde el residuo de aminoácidos es descrito.

6)-2 Diseño de anticuerpo humanizado al combinar las cadenas pesada y ligera

6)-2-1 Diseño del anticuerpo anti-TLR7 AT01 humanizado

(1) Un anticuerpo que comprende huAT01_H1_IgG1LALA que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la SEQ ID NO: 45 como la cadena pesada y huAT01_L1 que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la SEQ ID NO: 48 como la cadena ligera se nombró "anticuerpo huAT01_H1L1_IgG1LALA" o "huAT01_H1L1_IgG1LALA".

(2) Un anticuerpo que comprende huAT01_H3_IgG1LALA que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la SEQ ID NO: 46 como la cadena pesada y huAT01_L1 que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la SEQ ID NO: 48 como la cadena ligera se nombró "anticuerpo huAT01_H3L1_IgG1LALA" o "huAT01_H3L1_IgG1LALA".

(3) Un anticuerpo que comprende huAT01_H3_IgG1LALA que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 465 en la SEQ ID NO: 46 como la cadena pesada y huAT01_L2 que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la SEQ ID NO: 49 como la cadena ligera se nombró "anticuerpo huAT01_H3L2_IgG1LALA" o "huAT01_H3L2_IgG1LALA".

(4) Un anticuerpo que comprende huAT01_H3_IgG4Pro que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 462 en la SEQ ID NO: 47 como la cadena pesada y huAT01_L2 que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la SEQ ID NO: 49 como la cadena ligera se nombró "anticuerpo huAT01_H3L2_IgG4Pro" o "huAT01_H3L2_IgG4Pro".

6)-2-2 Diseño del anticuerpo anti-TLR7 NB7 humanizado

(1) Un anticuerpo que consiste en huNB7_H3_IgG1LALA que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 471 en la SEQ ID NO: 52 como la cadena pesada y huNB7_L3 que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la SEQ ID NO: 53 como la cadena ligera se nombró "anticuerpo huNB7_H3L3_IgG1LALA" o "huNB7_H3L3_IgG1LALA".

(2) Un anticuerpo que consiste en huNB7_H3_IgG4Pro que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 20 a 468 en la SEQ ID NO: 54 como la cadena pesada y huNB7_L3 que consiste en la secuencia de aminoácidos en las posiciones 21 a 233 en la SEQ ID NO: 53 como la cadena ligera se nombró "anticuerpo huNB7_H3L3_IgG4Pro" o "huNB7_H3L3_IgG4Pro".

6)-3 Producción del anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado

6)-3-1 Construcción del vector de expresión de cadena pesada tipo IgG1LALA humanizado, pCMA-G1LALA

pCMA-G1LALA se construyó de la misma manera como en el Ejemplo 4)-1-2 usando fragmentos de ADN que comprenden las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de la secuencia de señal de cadena pesada humana y la región constante IgG1LALA humana (SEQ ID NO: 75).

6)-3-2 Construcción del vector de expresión de cadena pesada tipo IgG4Pro humanizado, pCMA-G4Pro

pCMA-G4Pro se construyó de la misma manera como en el Ejemplo 4)-1-2 usando fragmentos de ADN que comprenden las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de la secuencia de señal de cadena pesada humana y la región constante IgG4Pro humana (SEQ ID NO: 76).

6)-3-3 Construcción del vector de expresión de cadena pesada humanizado de AT01

6)-3-3-1 Construcción del vector de expresión de huAT01_H1_IgG1LALA

Un fragmento de ADN representado por los nucleótidos 36 a 422 en la secuencia de nucleótidos de huAT01_H1_IgG1LALA expuesta en la SEQ ID NO: 46 se sintetizó (Geneart AG). El fragmento de ADN sintetizado se insertó en el sitio donde se cortó pCMA-G1LALA con una enzima de restricción, BlpI, usando un kit de clonación In-Fusion HD PCR (Clontech Laboratories, Inc.), construyendo así un vector de expresión de huAT01_H1_IgG1LALA.

6)-3-3-2 Construcción del vector de expresión de huAT01_H3_IgG1LALA

Un fragmento de ADN representado por los nucleótidos 36 a 422 en la secuencia de nucleótidos de huAT01_H3_IgG1LALA expuesta en la SEQ ID NO: 68 se sintetizó (Geneart AG). Un vector de expresión de huAT01_H3_IgG1LALA se construyó de la misma manera como en el Ejemplo 6)-3-3-1.

6)-3-3-3 Construcción del vector de expresión de huAT01_H3_IgG4Pro

Un fragmento de ADN representado por los nucleótidos 36 a 422 en la secuencia de nucleótidos de huAT01_H3_IgG4Pro expuesta en la SEQ ID NO: 69 se sintetizó (Geneart AG). El fragmento de ADN sintetizado se insertó en el sitio donde se cortó pCMA-G4Pro con una enzima de restricción, BlpI, usando un kit de clonación In-Fusion HD PCR (Clontech Laboratories, Inc.), construyendo así un vector de expresión de huAT01_H3_IgG4Pro.

6)-3-4 Construcción del vector de expresión de cadena ligera humanizado de AT01

6)-3-4-1 Construcción del vector de expresión de huAT01_L1

Un fragmento de ADN representado por los nucleótidos 37 a 399 en la secuencia de nucleótidos de huAT01_L1 expuesta en la SEQ ID NO: 70 se sintetizó (Geneart AG). El fragmento de ADN sintetizado se insertó en el sitio donde se cortó pCMA- LK con una enzima de restricción, BsiWI, usando un kit de clonación In-Fusion HD PCR (Clontech Laboratories, Inc.), construyendo así un vector de expresión de huAT01_L1.

6)-3-4-2 Construcción del vector de expresión de huAT01_L2

Un fragmento de ADN representado por los nucleótidos 37 a 399 en la secuencia de nucleótidos de huAT01_L2 expuesta en la SEQ ID NO: 71 se sintetizó (Geneart AG). Se construyó un vector de expresión huAT01_L1 de la misma manera como en el Ejemplo 6)-3-4-1 usando un kit de clonación In-Fusion HD PCR (Clontech Laboratories, Inc).

6)-3-5 Construcción del vector de expresión de cadena pesada humanizado de NB7

6)-3-5-1 Construcción del vector de expresión de huNB7_H3_IgG1LALA

Un fragmento de ADN representado por los nucleótidos 36 a 440 en la secuencia de nucleótidos de huNB7_H3_IgG1LALA expuesta en la SEQ ID NO: 72 se sintetizó (Geneart AG). Un vector de expresión de huNB7_H3_IgG1LALA se construyó de la misma manera como en el Ejemplo 6)-3-3-1.

6)-3-5-2 Construcción del vector de expresión de huNB7_H3_IgG4Pro

Un fragmento de ADN representado por los nucleótidos 36 a 440 en la secuencia de nucleótidos de huNB7_H3_IgG4Pro expuesta en la SEQ ID NO: 73 se sintetizó (Geneart AG). Un vector de expresión de huNB7_H3_IgG4Pro se construyó de la misma manera como en el Ejemplo 6)-3-3-3.

6)-3-6 Construcción del vector de expresión de cadena ligera humanizado de NB7

6)-3-6-1 Construcción del vector de expresión de huNB7_L3

Un fragmento de ADN representado por los nucleótidos 37 a 399 en la secuencia de nucleótidos de huNB7_L3 expuesta en la SEQ ID NO: 74 se sintetizó (Geneart AG). Se construyó un vector de expresión huNB7_L3 de la misma manera como en el Ejemplo 6)-3-4-1 usando un kit de clonación In-Fusion HD PCR (Clontech Laboratories, Inc).

6)-3-7 Preparación de anticuerpos humanizados

6)-3-7-1 Producción de anticuerpos humanizados

Los anticuerpos humanizados huAT01_H1L1_IgG1LALA, huAT01_H3L1_IgG1LALA, huAT01_H3L2_IgG1LALA, huAT01_H3L2_IgG4Pro, huNB7_H3L3_IgG1LALA, y huNB7_H3L3_IgG4Pro fueron producidos mediante la combinación de las cadenas pesada y ligera diseñadas en el Ejemplo 6)-2, usando los vectores de expresión construidos en los Ejemplos 6)-3-1 a 6)-3-6, en la misma manera como en el Ejemplo 4)-2.

6)-3-7-2 Purificación de anticuerpos humanizados

El sobrenadante de cultivo obtenido en el Ejemplo 6)-3-7-1 se purificó mediante un proceso de dos pasos de cromatografía de afinidad de rProteína A e hidroxiapatita de cerámica.

El sobrenadante de cultivo se aplicó a una columna (GE Healthcare Bioscience) rellena con MabSelectSure equilibrada con PBS, y después la columna se lavó con PBS en un volumen de dos veces o más el volumen de columna. Después, cada anticuerpo fue eluido con una solución al 2 M de clorhidrato de arginina (pH 4.0).

La fracción que contenía el anticuerpo fue sujeta a reemplazo de amortiguador con PBS mediante diálisis (Casete de Diálisis Slide-A-Lyzer, Thermo Scientific), se diluyó 5 veces con un amortiguador de fosfato de sodio 5 mM/50 mM MES/pH 7.0, y se aplicó a una columna de hidroxiapatita de cerámica (Japan Bio-Rad Laboratories, Inc., Bio-Scale CHT Columna de Hidroxiapatita Tipo 1) equilibrada con un amortiguador de NaPi 5 mM/50 mM MES/30 mM NaCl/pH 7.0.

Se llevó a cabo la elución de gradiente de concentración lineal con cloruro de sodio, y una fracción que contenía el anticuerpo fue recolectada. La fracción fue sujeta a reemplazo de amortiguador con HBSor (25 mM histidina/5% sorbitol, pH 6.0) mediante diálisis (Casete de Diálisis Slide-A-Lyzer, Thermo Scientific). El anticuerpo se concentró con un Dispositivo de Filtro Centrifugal UF, VIVASPIN20 (peso molecular de la fracción UF10K, Sartorius AG), para preparar el IgG a una concentración de 50 mg/mL. Finalmente, la filtración se llevó a cabo con un filtro Minisart-Plus (Sartorious AG), para dar una muestra purificada.

Ejemplo 7

ACTIVIDAD *IN VITRO* DEL ANTICUERPO ANTI-TLR7 HUMANO HUMANIZADO

7)-1 Actividad inhibidora del anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado sobre la producción de citoquinas.

Las PBMCs humanas se compraron de Cellular Technology Limited como un producto congelado y se descongelaron de acuerdo con las instrucciones para uso.

Las PBMCs suspendidas a una concentración de 2.5×10^6 células/mL en RPMI1640 (Life Technologies Corp.) conteniendo 10% FBS, 1 mM Piruvato de Sodio (Life Technologies Corp.), 0.1 mM MEM Aminoácidos No Esenciales (Life Technologies Corp.), 50 μM 2-Mercaptoetanol (Life Technologies Corp.), Penicilina de 50 U/mL, y Estreptomicina de 50-μg/mL (Life Technologies Corp.) se sembraron en una placa de cultivo celular de 96 pozos a 100 μL cada uno, y el anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado, huAT01_H1L1_IgG1LALA, huAT01_H3L1_IgG1LALA, huAT01_H3L2_IgG1LALA, huAT01_H3L2_IgG4Pro, huNB7_H3L3_IgG1LALA, o huNB7_H3L3_IgG4Pro, o un anticuerpo de control IgG humano (Eureka Therapeutics) se agregó a la misma a 80 μL/pozo, seguido por el pretratamiento en una incubadora a 37°C durante 4 horas.

Después, CL-264 de 1 mg/mL (InvivoGen) se agregó a la misma a 20 μL/pozo, y la mezcla se agitó bien, seguido por cultivar a 37°C durante aproximadamente 20 horas bajo 5% CO_2.

La placa se agitó bien y después se centrifugó a 1500 rpm durante 5 minutos, y la concentración de IL-6 contenida en el sobrenadante se midió mediante el método FRET (Cisbio Bioassay. Inc).

La Figura 23 muestra que el anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado suprime la producción de IL-6 de las PBMCs humanas tratadas con CL-264 en una manera dependiente de concentración.

Los anticuerpos huAT01_H1L1_IgG1LALA, huAT01_H3L1_IgG1LALA, huAT01_H3L2_IgG1LALA, huAT01_H3L2_IgG4Pro, huNB7_H3L3_IgG1LALA, y huNB7_H3L3_IgG4Pro inhibieron la producción de IL-6 de las PBMCs humanas en una manera dependiente de concentración.

Las concentraciones inhibidoras medias (IC_{50}) de los anticuerpos huAT01_H1L1_IgG1LALA, huAT01_H3L1_IgG1LALA, huAT01_H3L2_IgG1LALA, huAT01_H3L2_IgG4Pro, huNB7_H3L3_IgG1LALA y huNB7_H3L3_IgG4Pro fueron 74 ng/mL, 138 ng/mL, 38 ng/mL, 24 ng/mL, 307 ng/mL y 31 ng/mL, respectivamente, las cuales se calcularon de las concentraciones de los dos valores, los cuales están en cualquier lado de la actividad inhibidora de 50%, y la actividad inhibidora cuando cada una de las dos concentraciones fueron agregadas.

EJEMPLO 8

Confirmación de la unión del antígeno al anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado

8)-1 Preparación de células HEK293 que expresan TLR7 humano (variante 1)-Flag

Lenti?X (marca registrada) células T HEK293 (Clontech Laboratories, Inc.) a una concentración de 4.5×10^6 células/matraz fueron sembradas en un matraz de 75-cm^2 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) y se cultivaron durante la noche en un medio DMEM (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) que contenía 10% FBS, Penicilina de 50 U/mL, y Estreptomicina de 50 μg/mL

(Life Technologies Corp.) bajo condiciones de 37°C y 5% CO_2.

En el siguiente día, los plásmidos que expresan pcDNA3.1?-TLR7 humano (variante 1)-Flag, producidos por GenScript Corporation, fueron transfectados en Lenti?X (marca registrada) células T HEK293 (Clontech Laboratories, Inc.) usando un reactivo de transfección, Lipofectamina (marca registrada) 2000 (Life Technologies Corp.), y las células fueron además cultivadas durante la noche bajo condiciones de 37°C y 5% CO_2.

En el siguiente día, las células introducidas con plásmido de expresión fueron tratadas con TrypLE Express (Life Technologies Corporation), y las células después del tratamiento se lavaron con un Amortiguador de Tinción de Citometría de Flujo (Life Technologies Corporation) y después se suspendieron en un Amortiguador de Tinción de Citometría de Flujo (Life Technologies Corporation). La suspensión celular obtenida se utilizó en análisis de citometría de flujo.

Se confirmó que TLR7 humano fue expresado en las células transfectadas con los plásmidos que expresan pcDNA3.1?-TLR7 humano (variante 1)-Flag, mediante citometría de flujo (Miltenyi Biotec K.K.) usando un anticuerpo anti-Flag-PE (BioLegend, Inc.) o un anticuerpo de control de isotipo (BioLegend, Inc.) como un control negativo.

La secuencia de aminoácidos de TLR7 humano (variante 1) y una secuencia de polinucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos se exponen en las SEQ ID NOs: 2 y 1 en el Listado de Secuencias, respectivamente.

8)-2 Preparación de células HEK293 que expresan vigorosamente TLR7 humano (variante 2)-Flag

Lenti?X (marca registrada) células T HEK293 (Clontech Laboratories, Inc.) a una concentración de 4.5×10^6 células/matraz fueron sembradas en un matraz de 75-cm^2 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) y se cultivaron durante la noche en un medio DMEM (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) que contenía 10% FBS, Penicilina de 50 U/mL, y Estreptomicina de 50-μg/mL (Life Technologies Corp.) bajo condiciones de 37°C y 5% CO_2.

En el siguiente día, los plásmidos que expresan pcDNA3.1?-TLR7 humano (variante 2)-Flag, producidos por GenScript Biotech Corporation, fueron transfectados en Lenti?X (marca registrada) células T HEK293 (Clontech Laboratories, Inc.) usando un reactivo de transfección, Lipofectamina (marca registrada) 2000 (Life Technologies Corp.), y las células fueron además cultivadas durante la noche bajo condiciones de 37°C y 5% CO_2.

En el siguiente día, las células transfectadas con vector de expresión fueron tratadas con TrypLE Express (Life Technologies Corporation), y las células después del tratamiento se lavaron con un Amortiguador de Tinción de Citometría de Flujo (Life Technologies Corporation) y después se suspendieron en un Amortiguador de Tinción de Citometría de Flujo (Life Technologies Corporation). La suspensión celular obtenida se utilizó en análisis de citometría de flujo.

Se confirmó que TLR7 humano fue expresado en las células transfectadas con los plásmidos que expresan pcDNA3.1?-TLR7 humano (variante 2)-Flag, mediante citometría de flujo (Miltenyi Biotec K.K.) usando un anticuerpo anti-Flag-PE (BioLegend, Inc.) o un anticuerpo de control de isotipo (BioLegend, Inc.) como un control negativo.

8)-3 Preparación de células HEK293 que expresan TLR7 de mono-Flag

Lenti?X (marca registrada) células T HEK293 (Clontech Laboratories, Inc.) a una concentración de 4.5×10^6 células/matraz fueron sembradas en un matraz de 75-cm^2 (Sumitomo

Bakelite Co., Ltd.) y se cultivaron durante la noche en un medio DMEM (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) que contenía 10% FBS, Penicilina de 50 U/mL, y Estreptomicina de 50-μg/mL (Life Technologies Corp.) bajo condiciones de 37°C y 5% CO_2.

En el siguiente día, los plásmidos que expresan pcDNA3.1?-TLR7 de mono-Flag, producidos por GenScript Corporation, fueron transfectados en Lenti?X (marca registrada) células T HEK293 (Clontech Laboratories, Inc.) usando un reactivo de transfección, Lipofectamina (marca registrada) 2000 (Life Technologies Corp.), y las células fueron además cultivadas durante la noche bajo condiciones de 37°C y 5% CO_2.

En el siguiente día, las células transfectadas con vector de expresión fueron tratadas con TrypLE Express (Life Technologies Corporation), y las células después del tratamiento se lavaron con un Amortiguador de Tinción de Citometría de Flujo (Life Technologies Corporation) y después se suspendieron en un Amortiguador de Tinción de Citometría de Flujo (Life Technologies Corporation). La suspensión celular obtenida se utilizó en análisis de citometría de flujo.

Se confirmó que TLR7 de mono fue expresado en las células transfectadas con los plásmidos que expresan pcDNA3.1?-TLR7 de mono-Flag, mediante citometría de flujo (Miltenyi Biotec K.K.) usando un anticuerpo anti-Flag-PE (BioLegend, Inc.) o un anticuerpo de control de isotipo (BioLegend, Inc.) como un control negativo.

8)-4 Preparación de células HEK293 que expresan TLR7 de ratón-Flag

Lenti?X (marca registrada) células T HEK293 (Clontech Laboratories, Inc.) a una concentración de 4.5×10^6 células/matraz fueron sembradas en un matraz de 75-cm^2 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) y se cultivaron durante la noche en un medio DMEM (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation) que contenía 10% FBS, Penicilina de 50-U/mL, y Estreptomicina de 50-μg/mL (Life Technologies Corp.) bajo condiciones de 37°C y 5% CO_2.

En el siguiente día, los plásmidos que expresan pcDNA3.1?-TLR7 de ratón-Flag, producidos por GenScript Corporation, fueron transfectados en Lenti?X (marca registrada) células T HEK293 (Clontech Laboratories, Inc.) usando un reactivo de transfección, Lipofectamina (marca registrada) 2000 (Life Technologies Corp.), y las células fueron además cultivadas durante la noche bajo condiciones de 37°C y 5% CO_2.

En el siguiente día, las células transfectadas con vector de expresión fueron tratadas con TrypLE Express (Life Technologies Corporation), y las células después del tratamiento se lavaron con un Amortiguador de Tinción de Citometría de Flujo (Life Technologies Corporation) y después se suspendieron en un Amortiguador de Tinción de Citometría de Flujo (Life Technologies Corporation). La suspensión celular obtenida se utilizó en análisis de citometría de flujo.

Se confirmó que TLR7 de mono fue expresado en las células transfectadas con los plásmidos que expresan pcDNA3.1?-TLR7 de ratón-Flag mediante citometría de flujo (Miltenyi Biotec K.K.) usando un anticuerpo anti-Flag-PE (BioLegend, Inc.) o un anticuerpo de control de isotipo (BioLegend, Inc.) como un control negativo.

8)-5 Preparación de células HEK293 que expresan TLR7 de rata-Flag

Lenti?X (marca registrada) células T HEK293 (Clontech Laboratories, Inc.) a una concentración de 4.5×10^6 células/matraz fueron sembradas en un matraz de 75-cm^2 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) y se cultivaron durante la noche en un medio DMEM (FUJIFILM Wako Pure

Chemical Corporation) que contenía 10% FBS, Penicilina de 50 U/mL, y Estreptomicina de 50-μg/mL (Life Technologies Corp.) bajo condiciones de 37°C y 5% CO_2.

En el siguiente día, los plásmidos que expresan pcDNA3.1?-TLR7 de rata-Flag, producidos por GenScript Corporation, fueron transfectados en Lenti?X (marca registrada) células T HEK293 (Clontech Laboratories, Inc.) usando un reactivo de transfección, Lipofectamina (marca registrada) 2000 (Life Technologies Corp.), y las células fueron además cultivadas durante la noche bajo condiciones de 37°C y 5% CO_2.

En el siguiente día, las células transfectadas con vector de expresión fueron tratadas con TrypLE Express (Life Technologies Corporation), y las células después del tratamiento se lavaron con un Amortiguador de Tinción de Citometría de Flujo (Life Technologies Corporation) y después se suspendieron en un Amortiguador de Tinción de Citometría de Flujo (Life Technologies Corporation). La suspensión celular obtenida se utilizó en análisis de citometría de flujo.

Se confirmó que TLR7 de mono fue expresado en las células transfectadas con los plásmidos que expresan pcDNA3.1?-TLR7 de rata-Flag mediante citometría de flujo (Miltenyi Biotec K.K.) usando un anticuerpo anti-Flag-PE (BioLegend, Inc.) o un anticuerpo de control de isotipo (BioLegend, Inc.) como un control negativo.

8)-6 Evaluación de la selectividad de unión del anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado mediante citometría de flujo

Las células HEK293 expresando TLR7 humano (variante 1)-Flag preparadas en 8)-1, las células HEK293 expresando TLR7 humano (variante 2)-Flag preparadas en 8)-2, las células HEK293 expresando TLR7 de mono-Flag preparadas en 8)-3, las células HEK293 expresando TLR7 de ratón-Flag preparadas en 8)-4, y las células HEK293 expresando TLR7 de rata-Flag preparadas en 8)-5 fueron inmovilizadas/sujetas a permeabilidad de membrana con una Solución de Fijación y Permeabilización (Becton, Dickinson and Company) y después se tiñeron usando huAT01_H3L2_IgG1LALA, el cual es uno de los anticuerpo anti TLR7 humano humanizado, y Alexa Fluor (marca registrada) 647 AffiniPure anti-IgG humano de Cabra + IgM (H+L) (Jackson ImmunoResearch Inc.), el cual es el anticuerpo secundario.

La unión del anticuerpo anti-TLR7 humano humanizado con TLR7 humano se detectó con base en citometría de flujo (Miltenyi Biotec K.K.), y los datos fueron analizados usando software (Flowjo) el cual analiza los datos de citometría de flujo.

Los resultados indican que huAT01_H3L2_IgG1LALA, el cual es uno de los anticuerpos anti-TLR7 humano humanizados, se unieron específicamente a TLR7 humano (variante 1), TLR7 humano (variante 2), o TLR7 de mono, y no se unieron a TLR7 de ratón o TLR7 de rata. Las Figuras 25 a 29 muestran los resultados.

Aplicabilidad Industrial

El anticuerpo anti-TRL7 humanizado de la presente invención tiene una acción supresora de la actividad inhibidora de la función de TLR7 humano y por lo tanto puede ser un agente para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con la inflamación inmune y similares.

Relación del Listado de Secuencias

SEQ ID NO: 1: Secuencia de nucleótidos que codifica TLR7 humano (variante 1)

SEQ ID NO: 2: Secuencia de aminoácidos de TLR7 humano (variante 1)

SEQ ID NO: 3: Secuencia de nucleótidos que codifica TLR7 humano (variante 2)

SEQ ID NO: 4: Secuencia de aminoácidos de TLR7 humano (variante 2)

SEQ ID NO: 5: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo AT01

SEQ ID NO: 6: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo cAT01

SEQ ID NO: 7: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo NB7

SEQ ID NO: 8: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo cNB7

SEQ ID NO: 9: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada del anticuerpo FAN2

SEQ ID NO: 10: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada del anticuerpo cFAN2

SEQ ID NO: 11: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo AT01

SEQ ID NO: 12: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo cAT01

SEQ ID NO: 13: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo NB7

SEQ ID NO: 14: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo cNB7

SEQ ID NO: 15: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera del anticuerpo FAN2

SEQ ID NO: 16: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo cFAN2

SEQ ID NO: 17: Secuencia de aminoácidos de la CDRH1 del anticuerpo AT01

SEQ ID NO: 18: Secuencia de aminoácidos de la CDRH2 del anticuerpo AT01

SEQ ID NO: 19: Secuencia de aminoácidos de la CDRH3 del anticuerpo AT01

SEQ ID NO: 20: Secuencia de aminoácidos de la CDRL1 del anticuerpo AT01

SEQ ID NO: 21: Secuencia de aminoácidos de la CDRL2 del anticuerpo AT01

SEQ ID NO: 22: Secuencia de aminoácidos de la CDRL3 del anticuerpo AT01

SEQ ID NO: 23: Secuencia de aminoácidos de la CDRH1 del anticuerpo NB7

SEQ ID NO: 24: Secuencia de aminoácidos de la CDRH2 del anticuerpo NB7

SEQ ID NO: 25: Secuencia de aminoácidos de la CDRH3 del anticuerpo NB7

SEQ ID NO: 26: Secuencia de aminoácidos de la CDRL1 del anticuerpo NB7

SEQ ID NO: 27: Secuencia de aminoácidos de la CDRL2 del anticuerpo NB7

SEQ ID NO: 28: Secuencia de aminoácidos de la CDRL3 del anticuerpo NB7

SEQ ID NO: 29: Secuencia de aminoácidos de la CDRH1 del anticuerpo FAN2

SEQ ID NO: 30: Secuencia de aminoácidos de la CDRH2 del anticuerpo FAN2

SEQ ID NO: 31: Secuencia de aminoácidos de la CDRH3 del anticuerpo FAN2

SEQ ID NO: 32: Secuencia de aminoácidos de la CDRL1 del anticuerpo FAN2

SEQ ID NO: 33: Secuencia de aminoácidos de la CDRL2 del anticuerpo FAN2

SEQ ID NO: 34: Secuencia de aminoácidos de la CDRL3 del anticuerpo FAN2

SEQ ID NO: 35: Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico AT01 (cAT01)

SEQ ID NO: 36: Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico AT01 (cAT01)

SEQ ID NO: 37: Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico NB7 (cNB7)

SEQ ID NO: 38: Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico NB7 (cNB7)

SEQ ID NO: 39: Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico FAN2 (cFAN2)

SEQ ID NO: 40: Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico FAN2 (cFAN2)

SEQ ID NO: 41: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de huAT01_H1_IgG1LALA

SEQ ID NO: 42: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de huAT01_H3_IgG1LALA

SEQ ID NO: 43: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de huAT01_L1

SEQ ID NO: 44: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de huAT01_L2

SEQ ID NO: 45: Secuencia de aminoácidos de huAT01_H1_IgG1LALA

SEQ ID NO: 46: Secuencia de aminoácidos de huAT01_H3_IgG1LALA

SEQ ID NO: 47: Secuencia de aminoácidos de huAT01_H3_IgG4Pro

SEQ ID NO: 48: Secuencia de aminoácidos de huAT01_L1

SEQ ID NO: 49: Secuencia de aminoácidos de huAT01_L2

SEQ ID NO: 50: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de huNB7_H3_IgG1LALA

SEQ ID NO: 51: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de huNB7_L3

SEQ ID NO: 52: Secuencia de aminoácidos de huNB7_H3_IgG1LALA

SEQ ID NO: 53: Secuencia de aminoácidos de huNB7_L3

SEQ ID NO: 54: Secuencia de aminoácidos de huNB7_H3_IgG4Pro

SEQ ID NO: 55: Secuencia de nucleótidos del gen Unc93B1 humano

SEQ ID NO: 56: Secuencia de nucleótidos del gen TLR7 de ratón

SEQ ID NO: 57: Secuencia de nucleótidos del gen TLR7 de rata

SEQ ID NO: 58: Secuencia de nucleótidos del gen TLR7 de mono

SEQ ID NO: 59: Secuencias de nucleótidos de fragmentos de ADN que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de señal de cadena ligera humana y la región constante de cadena kappa humana

SEQ ID NO: 60: Secuencias de nucleótidos de fragmentos de ADN que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de señal de cadena pesada humana y la región

constante de IgG1 humana

SEQ ID NO: 61: Secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada del anticuerpo cAT01

SEQ ID NO: 62: Secuencia de nucleótidos del fragmento de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera del anticuerpo cAT01

SEQ ID NO: 63: Secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada del anticuerpo cNB7

SEQ ID NO: 64: Secuencia de nucleótidos del fragmento de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera del anticuerpo cNB7

SEQ ID NO: 65: Secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada del anticuerpo cFAN2

SEQ ID NO: 66: Secuencia de nucleótidos del fragmento de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera del anticuerpo cFAN2

SEQ ID NO: 67: Secuencia de nucleótidos que codifica huAT01_H1_IgG1LALA

SEQ ID NO: 68: Secuencia de nucleótidos que codifica huAT01_H3_IgG1LALA

SEQ ID NO: 69: Secuencia de nucleótidos que codifica huAT01_H3_IgG4Pro

SEQ ID NO: 70: Secuencia de nucleótidos que codifica huAT01_L1

SEQ ID NO: 71: Secuencia de nucleótidos que codifica huAT01_L2

SEQ ID NO: 72: Secuencia de nucleótidos que codifica huNB7_H3_IgG1LALA

SEQ ID NO: 73: Secuencia de nucleótidos que codifica huNB7_H3_IgG4Pro

SEQ ID NO: 74: Secuencia de nucleótidos que codifica huNB7_L3

SEQ ID NO: 75: Secuencias de nucleótidos de fragmentos de ADN que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de señal de cadena pesada humana y la región constante de IgG1LALA humana

SEQ ID NO: 76: Secuencias de nucleótidos de fragmentos de ADN que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de señal de cadena pesada humana y la región constante de IgG4Pro humana

SEQ ID NO: 77: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada de huAT01_H1

SEQ ID NO: 78: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada de huAT01_H3

SEQ ID NO: 79: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera de huAT01_L1

SEQ ID NO: 80: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera de huAT01_L2

SEQ ID NO: 81: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada de huNB7_H3

SEQ ID NO: 82: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera de huNB7_L3

SEQ ID NO: 83: Secuencia de aminoácidos de TLR7 de ratón

SEQ ID NO: 84: Secuencia de aminoácidos de TLR7 de rata

SEQ ID NO: 85: Secuencia de aminoácidos de TLR7 de mono

SEQ ID NO: 86: Secuencia de nucleótidos del gen Unc93B1 humano D34A mutante-HA×2

FIG. 1

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 2) DE TLR7 HUMANO (VARIANTE 1)

mvfpmwtlkrqililfniilisklgarwfpktlpcdvtldvpknhvivdctdkhlt
eipggiptnttnltltinhipdispasfhrldhlveidfrcncvpiplgsknnmcik
rlqikprsfsgltylkslyldgnqlleipqglppslqllsleannifsirkenltel
anieilylgqncyyrnpcyvsysiekdaflnltklkvlslkdnnvtavptvlpstlt
elylynnmiakiqeddfnnlnqlqildlsgncprcynapfpcapcknnsplqipvna
fdaltelkvlrlhsnslqhvpprwfkninklqeldlsqnflakeigdakflhflpsl
iqldlsfnfelqvyrasmnlsqafsslkslkilrirgyvfkelksfnlsplhnlqnl
evldlgtnfikianlsmfkqfkrlkvidlsvnkispsgdssevgfcsnartsvesye
pqvleqlhyfrydkyarscrfknkeasfmsvnescykygqtldlsknsiffvkssdf
qhlsflkclnlsgnlisqtlngsefqplaelryldfsnnrldllhstafeelhklev
ldissnshyfqsegithmlnftknlkvlqklmmndndissstsrtmeseslrtlefr
gnhldvlwregdnrylqlfknllkleeldisknslsflpsgvfdgmppnlknlslak
nglksfswkklqclknletldlshnqlttvperlsncsrslknlilknnqirsltky
flqdafqlryldlssnkiqmiqktsfpenvlnnlkmlllhhnrflctcdavwfvwwv
nhtevtipylatdvtcvgpgahkgqsvisldlytceldltnlilfslsisvslflmv
mmtashlyfwdvwyiyhfckakikgyqrlispdccydafivydtkdpavtewvlael
vakledprekhfnlcleerdwlpgqpvlenlsqsiqlskktvfvmtdkyaktenfki
afylshqrlmdekvdviiliflekpfqkskflqlrkrlcgssvlewptnpqahpyfw
qclknalatdnhvaysqvfketv

FIG. 2

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 4) DE TLR7 HUMANO (VARIANTE 2)

mvfpmwtlkrqililfniilisklllgarwfpktlpcdvtldvpknhvivdctdkhlt
eipggiptnttnltltinhipdispasfhrldhlveidfrcncvpiplgsknnmcik
rlqikprsfsgltylkslyldgnqlleipqglppslqllsleannifsirkenltel
anieilylgqncyyrnpcyvsysiekdaflnltklkvlslkdnnvtavptvlpstlt
elylynnmiakiqeddfnnlnqlqildlsgncprcynapfpcapcknnsplqipvna
fdaltelkvlrlhsnslqhvpprwfkninklqeldlsqnflakeigdakflhflpsl
iqldlsfnfelqvyrasmnlsqafsslkslkilrirgyvfkelksfnlsplhnlqnl
evldlgtnfikianlsmfkqfkrlkvidlsvnkispsgdssevgfcsnartsvesye
pqvleqlhyfrydkyarscrfknkeasfmsvnescykygqtldlsknsiffvkssdf
qhlsflkclnlsgnlisqtlngsefqplaelryldfsnnrldllhstafeelhklev
ldissnshyfqsegithmlnftknlkvlqklmmndndissstsrtmeseslrtlefr
gnhldvlwregdnrylqlfknllkleeldisknslsflpsgvfdgmppnlknlslak
nglksfswkklqclknletldlshnqlttvperlsncsrshknlilknnqirsptky
flqdafqlryldlssnkiqmiqktsfpenvlnnlkmlllhhnrflctcdavwfvwwv
nhtevtipylatdvtcvgpgahkgqsvisldlytceldltnlilfslsisvslflmv
mmtashlyfwdvwyiyhfckakikgyqrlispdccydafivydtkdpavtewvlael
vakledprekhfnlcleerdwlpgqpvlenlsqsiqlskktvfvmtdkyaktenfki
afylshqrlmdekvdviiliflekpfqkskflqlrkrlcgssvlewptnpqahpyfw
qclknalatdnhvaysqvfketv

FIG. 3

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 83) DE TLR7 DE RATÓN

mvfsmwtrkrqiliflnmllvsrvfgfrwfpktlpcevkvnipeahvivdctdkhlt
eipegiptnttnltltinhipsispdsfrrlnhleeidlrcncvpvllgskanvctk
rlqirpgsfsglsdlkalyldgnqlleipqdlpsslhllsleannifsitkenltel
vnietlylgqncyyrnpcnvsysiekdaflvmrnlkvlslkdnnvtavpttlppnll
elylynniikkiqendfnnlnelqvldlsgncprcynvpypctpcennsplqihdna
fnsltelkvlrlhsnslqhvpptwfknmrnlqeldlsqnylareieeakflhflpnl
veldfsfnyelqvyhasitlphslsslenlkilrvkgyvfkelknsslsvlhklprl
evldlgtnfikiadlnifkhfenlklidlsvnkispseesrevgfcpnaqtsvdrhg
pqvlealhyfrydeyarscrfknkeppsflplnadchiygqtldlsrnniffikpsd
fqhlsflkclnlsgntigqtlngselwplrelryldfsnnrldllystafeelqsle
vldlssnshyfqaegithmlnftkklrlldklmmndndistsasrtmesdslrilef
rgnhldvlwragdnryldffknlfnlevldisrnslnslppevfegmppnlknlsla
knglksffwdrlqllkhleildlshnqltkvperlancsksllttlilkhnqirqltk
yfledalqlryldissnkiqviqktsfpenvlnnlemlvlhhnrflcncdavwfvww
vnhtdvtipylatdvtcvgpgahkgqsvisldlytceldltnlilfsvsissvlflm
vvmttshlffwdmwyiyyfwkakikgyqhlqsmescydafivydtknsavtewvlqe
lvakledprekhfnlcleerdwlpgqpvlenlsqsiqlskktvfvmtqkyaktesfk
mafylshqrlldekvdviiliflekplqkskflqlrkrlcrssvlewpanpqahpyf
wqclknalttdnhvaysqmfketv

FIG. 4

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 84) DE TLR7 DE RATA

mvfpmwtlkrqsfiflnmilvsrvlgfrwypktlpcdvsldstnthvivdctdkhlt
eipegiptnttnltltinhipsispdsfhrlkhleeldlrcncvpillgskanvctk
rlqirpgsfsglsdlkslyldgnqlleipqdlpsslqllsleannifsitkenlsel
vnieslylgqncyyrnpcnvsysiekdaflvmknlkvlslkdnnvtavptilppnll
elylynniikriqehdfnklsqlqvldlsgncprcynvpypctpcennsplqihdna
fdsltelkvlrlhsnslqhvpaewfknmsnlqeldlsqnylareieeakflnslpnl
vqldlsfnyelqvyhasitlphslssltklknlyikgyvfkelkdsslsvlhnlsnl
evldlgtnfikiadlnifqqfenlkfidlsvnkispseesrevglcpnaqtsvdwhg
pqvlealhyfrydeyarscrfknkepptflplnadchtygktldlsrnniffikpsd
fkhlsflkclnlsgnaigqtlngselqplrelryldfsnnrldllystafeelqnle
ildlssnshyfqaegithmlnftkklrhleklmmndndistsasrtmeseslrvlef
rgnhldvlwrdgdnryldffknllnleeldisrnslnsvppgvfegmppnlttlsla
knglrsfswgrlqllkhlknldlshnqlttvparlancsksltklilnhnqirqltk
yfledalqlryldissnkiqviqktsfpenvlnnlnmlllhhnrflcncdavwfvww
vnhtdvtipylatdvtcagpgahkgqsvisldlytceldltnlilfsvsissvlflm
ivmttshlffwdmwyiyyfwkakikgyqhlqsmescydafivydtknsavtewvlqe
lvvkledprekhfnlcleerdwlpgqpvlenlsqsiqlsrktvfvmtqkyaktesfk
mafylshqrlmdekvdviiliflekplqkskflqlrkrlcsssvlewptnpqahpyf
wqclknalttdnhvaysqmfketv

FIG. 5

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 85) DE TLR7 DE MONO

mmfpvwtlkrqililfniilisklllgarwfpktlpcdvtldvsknhvivdctdkhlt
eipggiptnttnltltinhipdispasfhrlvhlveidfrcncvpirlgsksnmcpr
rlqikprsfsgltylkslyldgnqlleipqglppslqllsleannifsirkenltel
anieilylgqncyyrnpcyvsysiekdaflnltklkvlslkdnnvttvptvlpstlt
elylynnmiaeiqeddfnnlnqlqildlsgncprcynapfpctpcknnsplqipvna
fdaltelkvlrlhsnslqhvpprwfkninnlqeldlsqnflakeigdakflhflpnl
iqldlsfnfelqvyrasmnlsqafsslkslkilrirgyvfkelksfnlsplhnlqnl
evldlgtnfikianlsmfkqfkrlkvidlsvnkispsgdssevgfcsnartsvesye
pqvleqlyyfrydkyarscrfknkeasftsvnescykygqtldlsknsiffikssdf
qhlsflkclnlsgnlisqtlngsefqplaelryldfsnnrldllhstafeelrklev
ldissnshyfqsegithmlnftknlkvlqklmmndndissstsrtmeseslrtlefr
gnhldvlwrdgdnrylqlfknllkleeldisknslsflpsgvfdgmppnlknlslak
nglksfiweklrylknletldlshnqlttvperlsncsrslknlilknnqirsltky
flqdafqlryldlssnkiqmiqktsfpenvlnnlkmlllhhnrflctcdavwfvwwv
nhtevtipylatdvtcvgpgahkgqsvisldlytceldltnlilfslsisvslflmv
mmtashlyfwdvwyiyhfckakikgyqrlispdccydafivydtkdpavtewvlael
vakledprekhfnlcleerdwlpgqpvlenlsqsiqlskktvfvmtdkyaktenfki
afylshqrlmdekvdviiliflekpfqkskflqlrkrlcgssvlewptnpqahpyfw
qclknalatdnhvaysqvfketv

FIG. 6

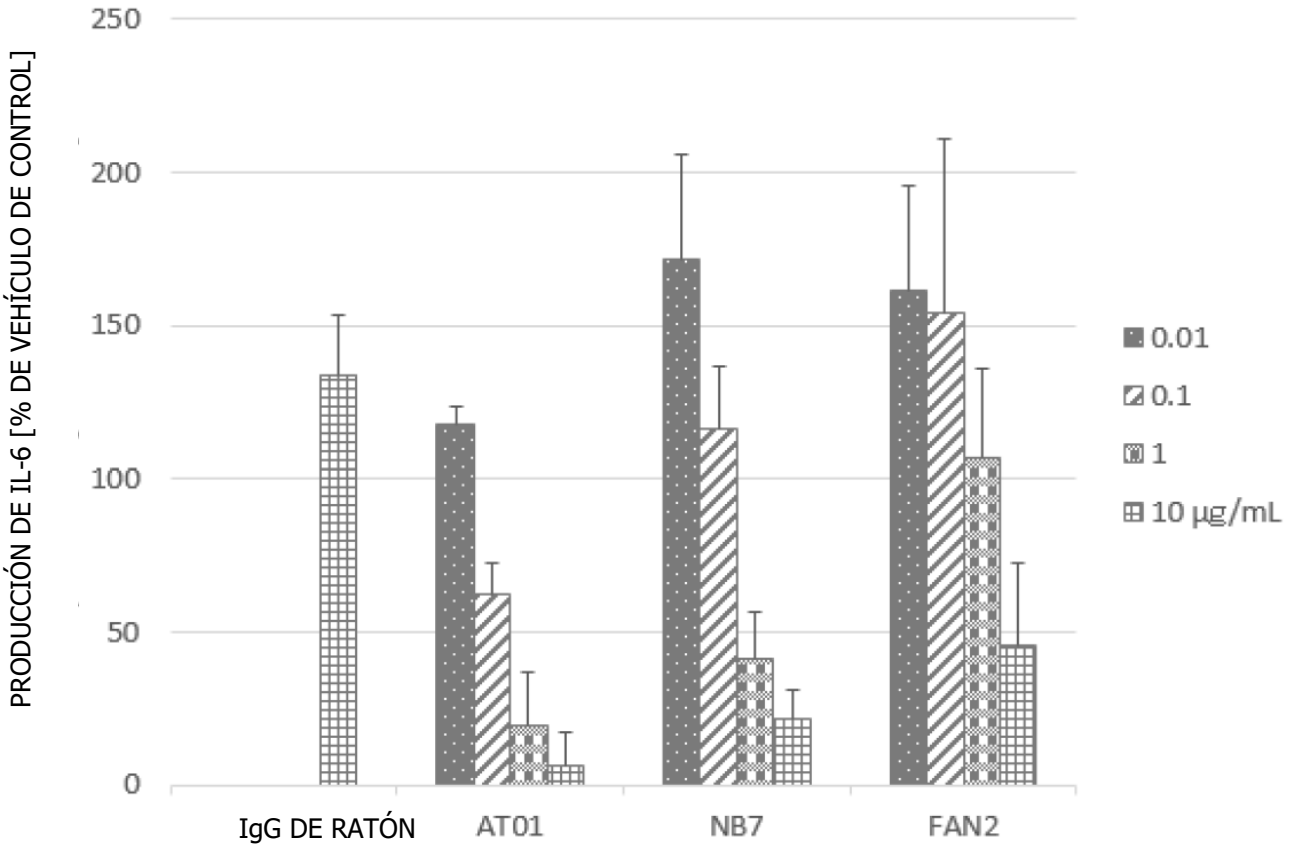

PRODUCCIÓN DE IL-6 [% DE VEHÍCULO DE CONTROL]
250
200
150
100
50
0
IgG DE RATÓN
AT01
NB7
FAN2
0.01
0.1
1
10 µg/mL

FIG. 7

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 35) DE LA CADENA PESADA (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL DE LA MISMA) DEL ANTICUERPO cAT01 Y LA SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 36) DE LA CADENA LIGERA (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL DE LA MISMA)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQQPGAELVKPGASVNLSCKASGYTFTNNWLHWVK
QRPGRGLEWIGDIYPSNGRTNYNEQFKTKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYF
CARERGYFDYWGQGTALTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 35)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSTSLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQ
HKPGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYCLQYDYL
LTFGAGTKLELKRAVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC (SEQ ID NO: 36)

FIG. 8

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 37) DE LA CADENA PESADA (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL DE LA MISMA) DEL ANTICUERPO cNB7 Y LA SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 38) DE LA CADENA LIGERA (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL DE LA MISMA)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSDVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWI
RQFPGNKLEWMGHISYRGNTNYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYY
CASWNYYGYVDYAMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 37)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQ
QKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTINNLEQEDIATYFCQQGDTF
PTFGGGTKLEIKRAVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC (SEQ ID NO: 38)

FIG. 9

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 39) DE LA CADENA PESADA (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL DE LA MISMA) DEL ANTICUERPO cFAN2 Y LA SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 40) DE LA CADENA LIGERA (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL DE LA MISMA)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTGYGVNWVR
QPPGKGLEWLGMIWGDGSTDYNSALKSRLSIRKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYC
ARDKGYDGYYYAMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 39)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQ
QKQGKSPQLLVYDAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHHYGI
PYTFGGGTKLEIKRAVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC (SEQ ID NO: 40)

FIG. 10

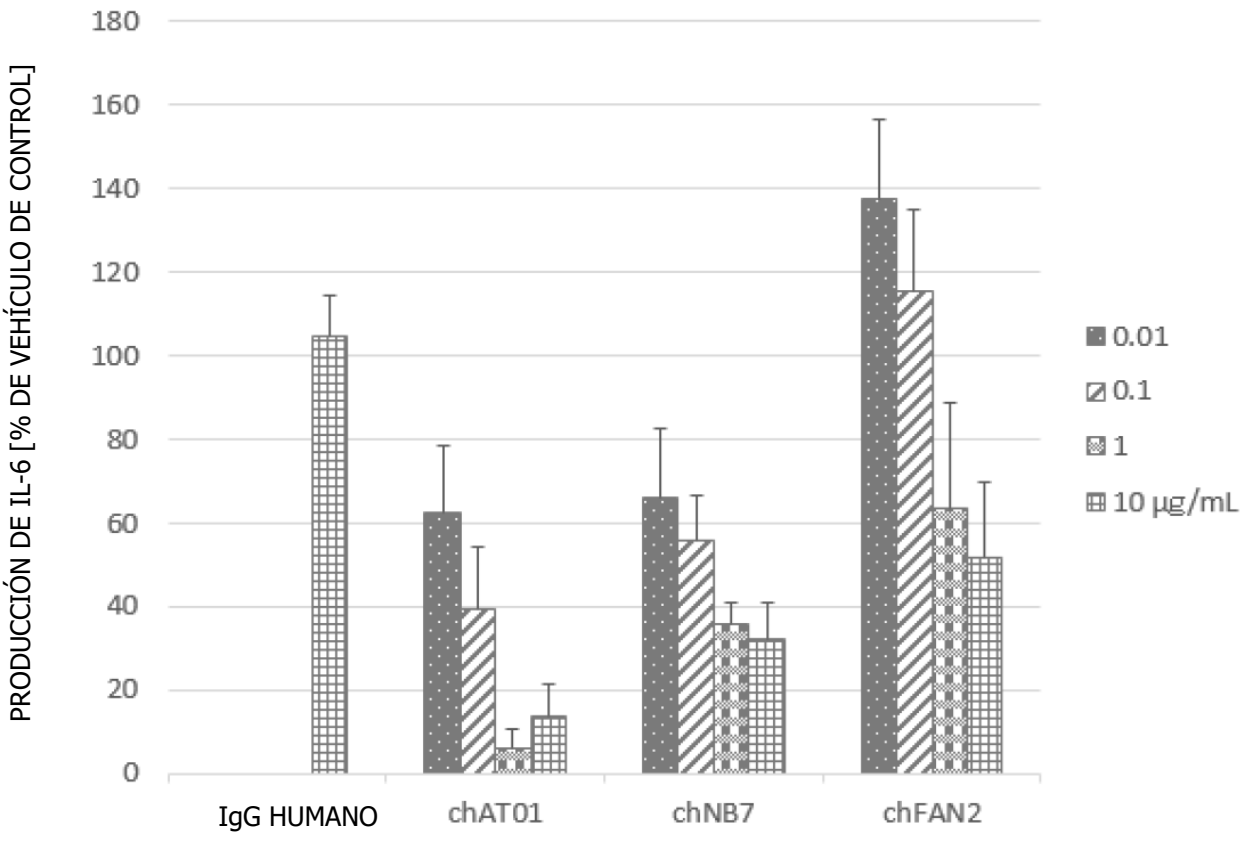

PRODUCCIÓN DE IL-6 [% DE VEHÍCULO DE CONTROL]
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
IgG HUMANO
chAT01
chNB7
chFAN2
0.01
0.1
1
10 µg/mL

FIG. 11

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 45) (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL) DE LA CADENA PESADA HUMANIZADA DE huAT01_H1_IgG1LALA

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNNWLHWVR
QAPGQGLEWMGDIYPSNGRTNYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARERGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK

FIG. 12

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 46) (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL) DE LA CADENA PESADA HUMANIZADA DE huAT01_H3_IgG1LALA

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNNWLHWVR
QAPGQGLEWMGDIYPSNGRTNYAQKFQGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYF
CARERGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK

FIG. 13

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 47) (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL) DE LA CADENA PESADA HUMANIZADA DE huAT01_H3_IgG4Pro

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNNWLHWVR
QAPGQGLEWMGDIYPSNGRTNYAQKFQGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYF
CARERGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK
VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED
PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG
LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSLGK

FIG. 14

```
chAT01_H     1 QVQLQQPGAELVKPGASVNLSCKASGYTFTNNWLHWVKQRPGRGLEWIGDIYPSNGRTNY 60
huAT01_H1    1 ....V.S...VK......KV................R.A..Q....M........... 60
huAT01_H3    1 ....V.S...VK......KV................R.A..Q....M........... 60

chAT01_H    61 NEQFKTKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARERGYFDYWGQGTALTVSS     116
huAT01_H1   61 AQK.QGRV.I.A...T.....E....R...T...Y...............LV....     116
huAT01_H3   61 AQK.QGRV.......T.....E....R...T...................LV....     116
```

FIG. 15

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 48) (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL) DE LA CADENA LIGERA HUMANIZADA DE huAT01_L1

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQ
QKPGKAPKLLIHYTSTLQPGVPSRFSGSGSGRDFTLTISSLQPEDFATYYCLQYDYL
LTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

FIG. 16

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 49) (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL) DE LA CADENA LIGERA HUMANIZADA DE huAT01_L1

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQ
QKPGKAPKLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYTLTISSLQPEDFATYYCLQYDYL
LTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

FIG. 17

```
chAT01_L     1 DIQMTQSPSSLSTSLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQPGIPS 60
huAT01_L1    1 ............A.V.DR....................Q....A.K............V.. 60
huAT01_L2    1 ............A.V.DR....................Q....A.K............... 60

chAT01_L    61 RFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYCLQYDYLLTFGAGTKLELK               106
huAT01_L1   61 ..........FTLT..S.Q...F...............Q...V.I.               106
huAT01_L2   61 ...........TLT..S.Q...F...............Q...V.I.               106
```

FIG. 18

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 52) (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL) DE LA CADENA PESADA HUMANIZADA DE huNB7_H3_IgG1LALA

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSDVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCTVTGYSITSDYAWNWI

RQPPGNKLEWIGHISYRGNTNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY

CASWNYYGYVDYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK

DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH

KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE

YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL

HNHYTQKSLSLSPGK

FIG. 19

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 54) (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL) DE LA CADENA PESADA HUMANIZADA DE huNB7_H3_IgG4Pro

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSDVQLQESGPGLVKPSDTLSLTCTVTGYSITSDYAWNWI
RQPPGNKLEWIGHISYRGNTNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY
CASWNYYGYVDYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH
KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSLGK

FIG. 20

```
chNB7_H    1 DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRQFPGNKLEWMGHISYRGNTNY 60
huNB7_H3   1 ...............DT.......................P.......I........... 60

chNB7_H   61 NPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCASWNYYGYVDYAMDYWGQGTSVTV 120
huNB7_H3  61 .......VT.S........S.K.S...AA...V......................T... 120

chNB7_H  121 SS                                                          122
huNB7_H3 121 ..                                                          122
```

FIG. 21

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 53) (INCLUYENDO LA SECUENCIA DE SEÑAL) DE LA CADENA PESADA HUMANIZADA DE huNB7_L3

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQ
QKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGDTF
PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

FIG. 22

```
chNB7_L     1 DIQMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPS 60
huNB7_L3    1 ......S.......V......T..................GKA................. 60

chNB7_L    61 RFSGSGSGTDYSLTINNLEQEDIATYFCQQGDTFPTFGGGTKLEIK               106
huNB7_L3   61 ...........T...SS.QP..F...............Q...V...               106
```

FIG. 23

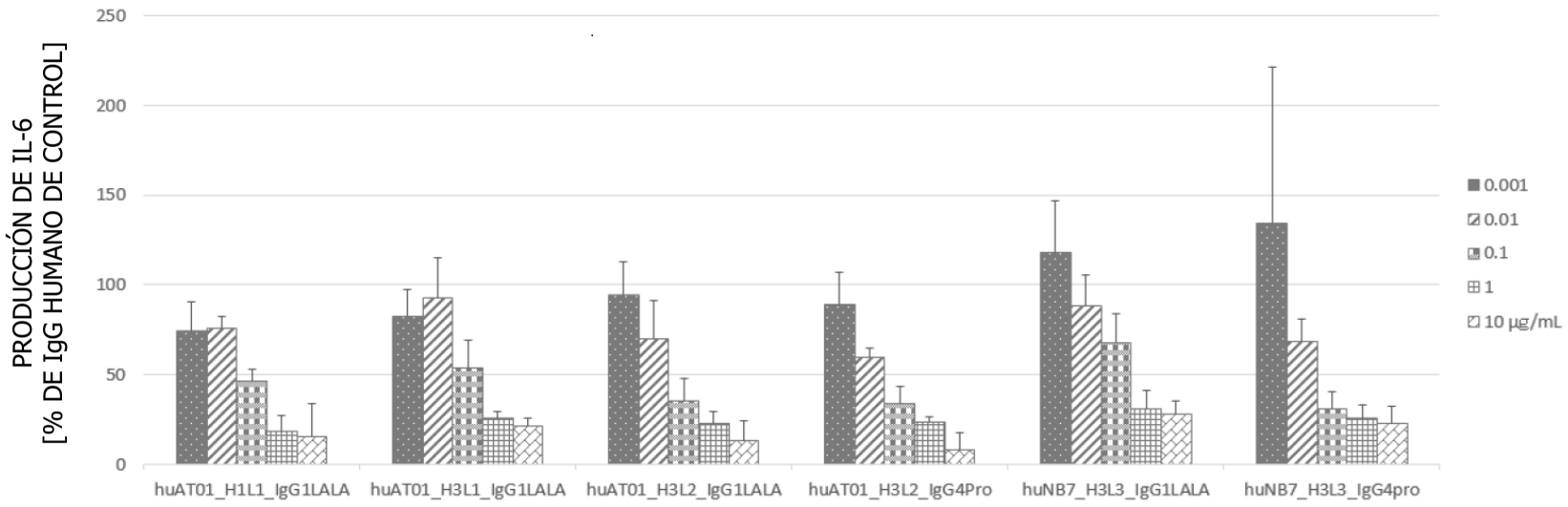

PRODUCCIÓN DE IL-6
[% DE IgG HUMANO DE CONTROL]
250
200
150
100
50
0
huAT01_H1L1_IgG1LALA
huAT01_H3L1_IgG1LALA
huAT01_H3L2_IgG1LALA
huAT01_H3L2_IgG4Pro
huNB7_H3L3_IgG1LALA
huNB7_H3L3_IgG4pro
0.001
0.01
0.1
1
10 µg/mL

FIG. 24

FIGURA 24-1

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS DE CDRs DEL ANTICUERPO AT01

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 17) DE LA CDRH1: GYTFTNNWLH

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 18) DE LA CDRH2: DIYPSNGRTN

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 19) DE LA CDRH3: ERGYFDY

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 20) DE LA CDRL1: KASQDINKYIA

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 21) DE LA CDRL2: YTSTLQP

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 22) DE LA CDRL3: LQYDYLLT

FIGURA 24-2

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS DE CDRs DEL ANTICUERPO NB7

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 23) DE LA CDRH1: GYSITSDYAWN

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 24) DE LA CDRH2: HISYRGNTN

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 25) DE LA CDRH3: WNYYGYVDYAMDY

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 26) DE LA CDRL1: RASQDISNYLN

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 27) DE LA CDRL2: YTSRLHS

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 28) DE LA CDRL3: QQGDTFPT

FIG. 24
(CONTINUACIÓN)

FIGURA 24-3

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS DE CDRs DEL ANTICUERPO FAN2

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 29) DE LA CDRH1: GFSLTGYGVN

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 30) DE LA CDRH2: MIWGDGSTD

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 31) DE LA CDRH3: DKGYDGYYYAMDY

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 32) DE LA CDRL1: RASENIYSYLA

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 33) DE LA CDRL2: DAKTLAE

SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS (SEQ ID NO: 34) DE LA CDRL3: QHHYGIPYT

FIG. 25

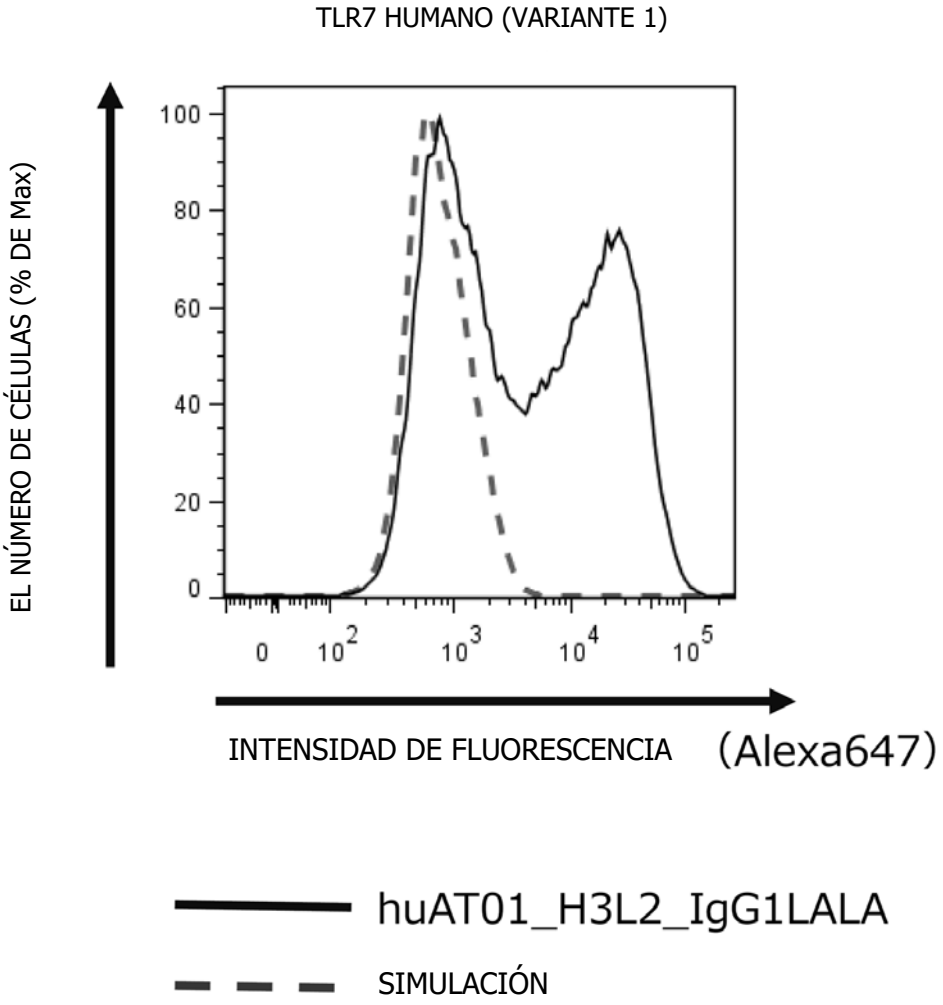

TLR7 HUMANO (VARIANTE 1)
EL NÚMERO DE CÉLULAS (% DE Max)
100
80
60
40
20
0
0
10^2
10^3
10^4
10^5
INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA (Alexa647)
huAT01_H3L2_IgG1LALA
SIMULACIÓN

FIG. 26

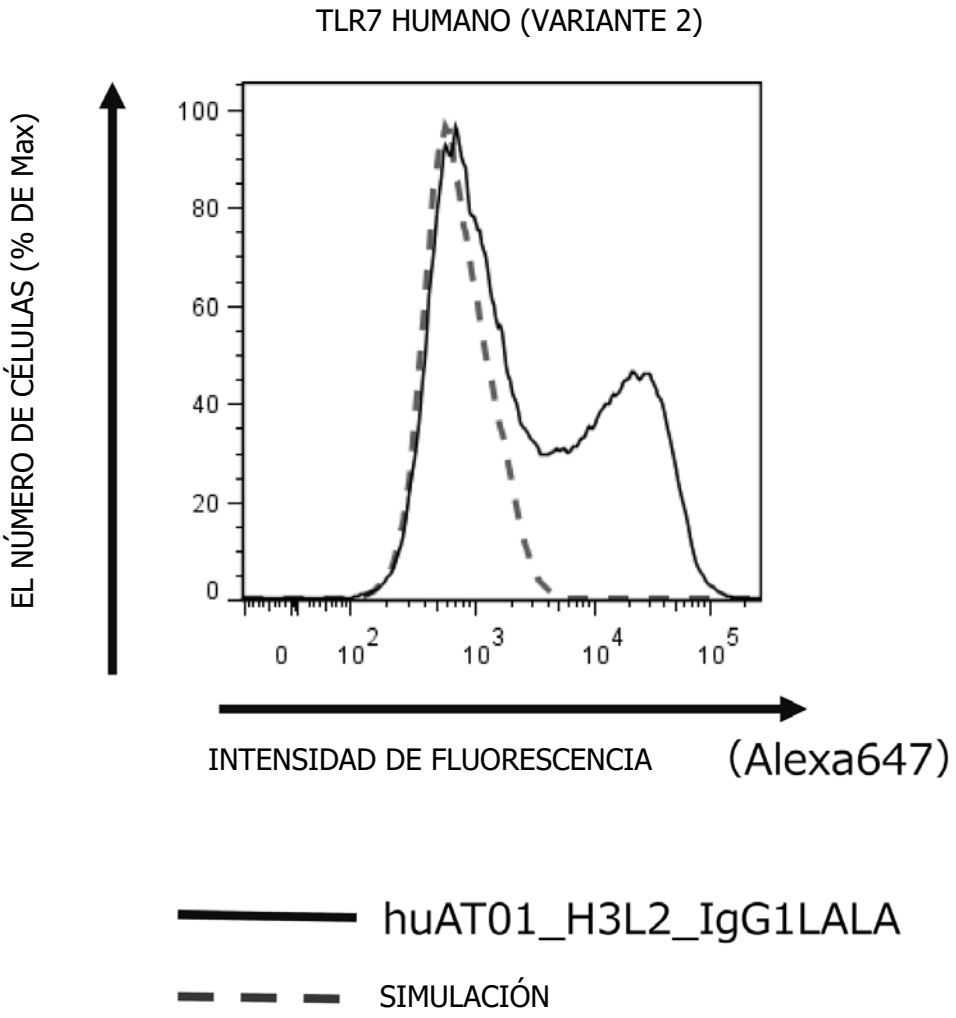

TLR7 HUMANO (VARIANTE 2)
EL NÚMERO DE CÉLULAS (% DE Max)
100
80
60
40
20
0
0
10^2
10^3
10^4
10^5
INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA
(Alexa647)
huAT01_H3L2_IgG1LALA
SIMULACIÓN

FIG. 27

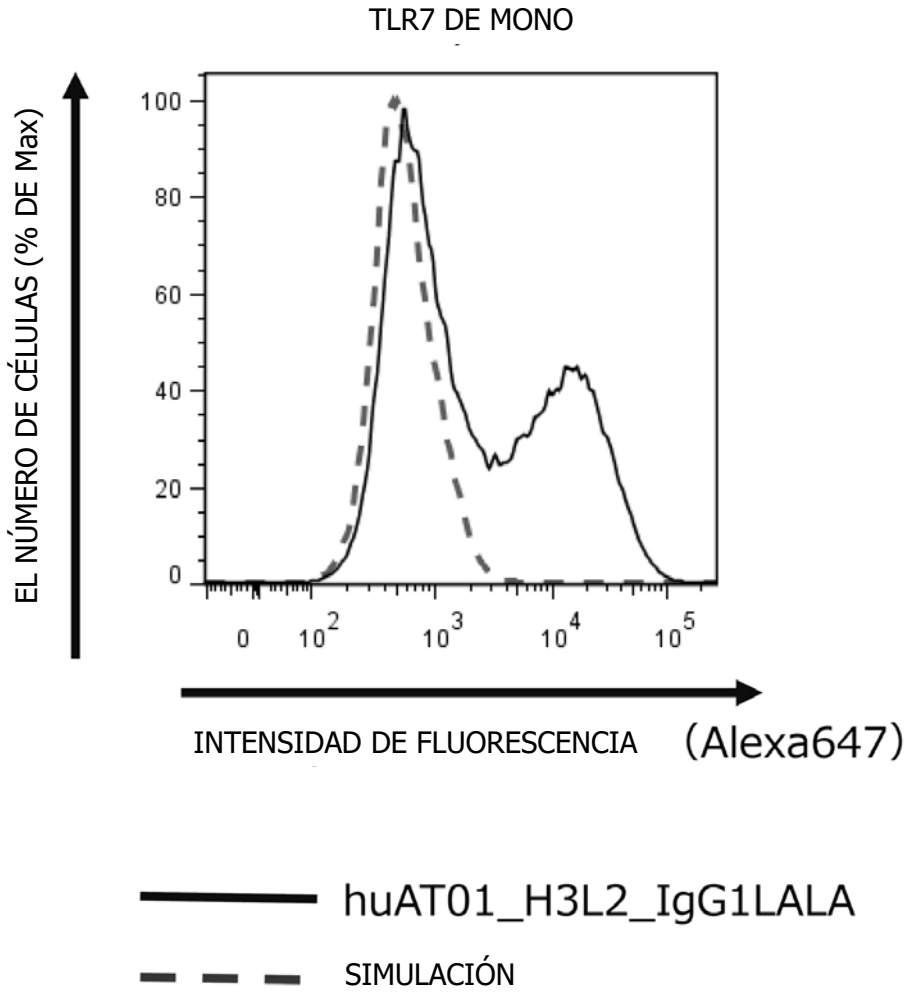

TLR7 DE MONO
EL NÚMERO DE CÉLULAS (% DE Max)
100
80
60
40
20
0
0
10^2
10^3
10^4
10^5
INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA
(Alexa647)
huAT01_H3L2_IgG1LALA
SIMULACIÓN

FIG. 28

TLR7 DE RATÓN

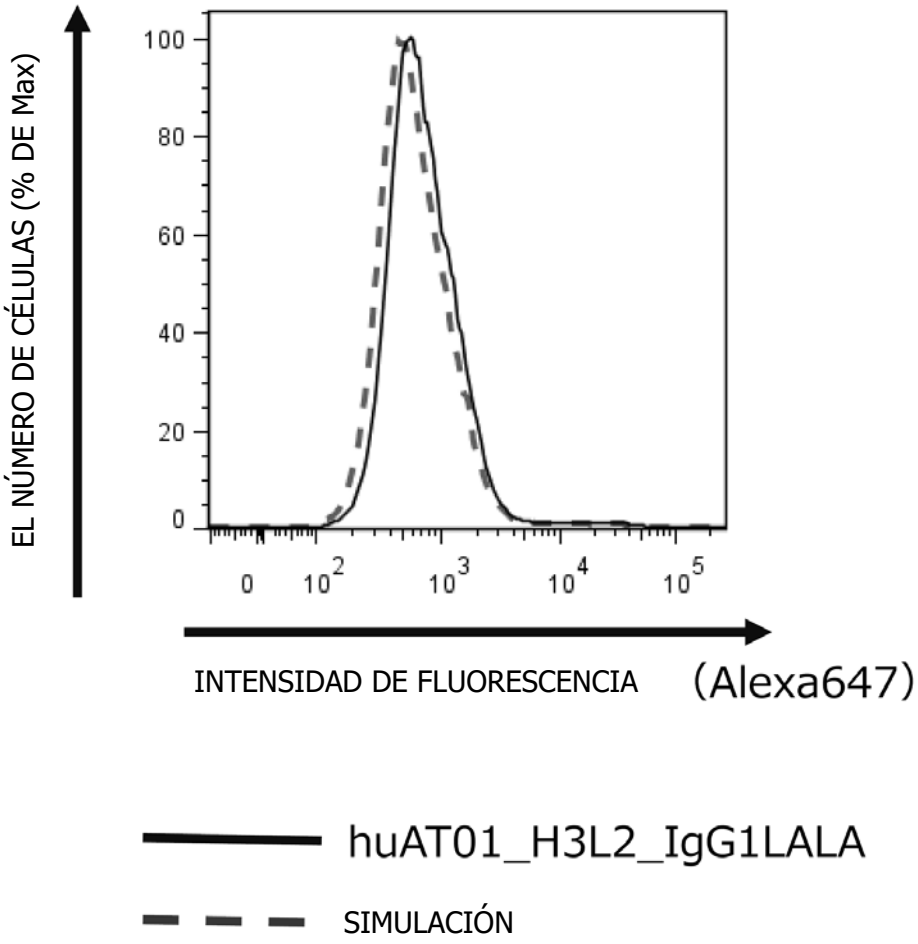
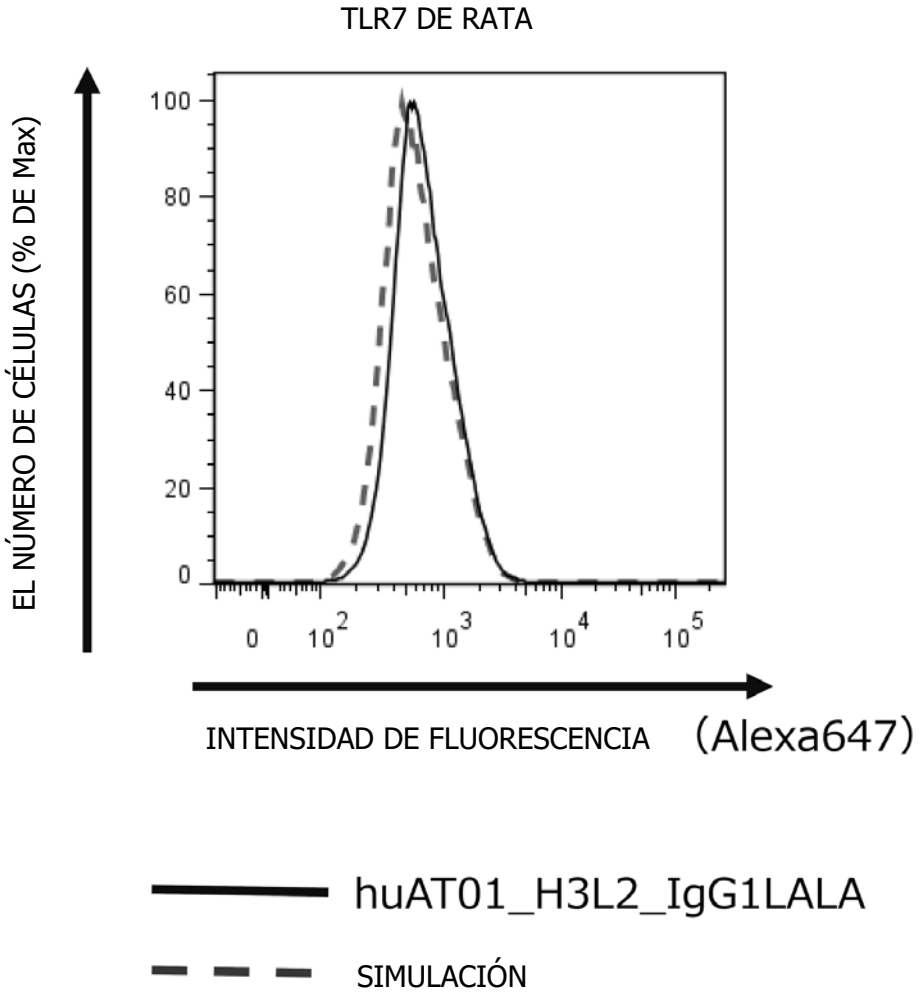


FIG. 29


TLR7 DE RATA
EL NÚMERO DE CÉLULAS (% DE Max)
100
80
60
40
20
0
0
10^2
10^3
10^4
10^5
INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA (Alexa647)
huAT01_H3L2_IgG1LALA
SIMULACIÓN

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Solicitante: DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED;
THE UNIVERSITY OF TOKYO

<120> Título de la invención: ANTICUERPO ANTI-TLR7 HUMANO

<130> Número de referencia: FA1511-19113

<150> Número de solicitud previa: JP 2018-104676
<151> Fecha de presentación de la solicitud previa: 31-05-2018

<160> Número de secuencias: 86

<170> Software: PatentIn versión 3.5

<210> SEQ ID NO: 1
<211> Longitud: 3150
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 1
atggtgtttc caatgtggac actgaagaga caaattctta tccttttaa cataatccta 60

atttccaaac tccttggggc tagatggttt cctaaaactc tgccctgtga tgtcactctg 120

gatgttccaa agaaccatgt gatcgtggac tgcacagaca agcatttgac agaaattcct 180

ggaggtattc ccacgaacac cacgaacctc accctcacca ttaaccacat accagacatc 240

tccccagcgt cctttcacag actggaccat ctggtagaga tcgatttcag atgcaactgt 300

gtacctattc cactggggtc aaaaaacaac atgtgcatca agaggctgca gattaaaccc 360

agaagcttta gtggactcac ttatttaaaa tccctttacc tggatggaaa ccagctacta 420

gagataccgc agggcctccc gcctagctta cagcttctca gccttgaggc caacaacatc 480

ttttccatca gaaaagagaa tctaacagaa ctggccaaca tagaaatact ctacctgggc 540

caaaactgtt attatcgaaa tccttgttat gtttcatatt caatagagaa agatgccttc 600

ctaaacttga caaagttaaa agtgctctcc ctgaaagata acaatgtcac agccgtccct 660

actgttttgc catctacttt aacagaacta tatctctaca acaacatgat tgcaaaaatc 720

caagaagatg attttaataa cctcaaccaa ttacaaattc ttgacctaag tggaaattgc 780

cctcgttgtt ataatgcccc atttccttgt gcgccgtgta aaaataattc tcccctacag 840

atccctgtaa atgcttttga tgcgctgaca gaattaaaag ttttacgtct acacagtaac 900

tctcttcagc atgtgccccc aagatggttt aagaacatca acaaactcca ggaactggat 960

ctgtcccaaa acttcttggc caaagaaatt ggggatgcta aatttctgca ttttctcccc 1020

agcctcatcc aattggatct gtctttcaat tttgaacttc aggtctatcg tgcatctatg 1080

aatctatcac aagcattttc ttcactgaaa agcctgaaaa ttctgcggat cagaggatat 1140

gtctttaaag agttgaaaag ctttaacctc tcgccattac ataatcttca aaatcttgaa 1200

gttcttgatc ttggcactaa ctttataaaa attgctaacc tcagcatgtt taaacaattt 1260

aaaagactga aagtcataga tctttcagtg aataaaatat caccttcagg agattcaagt 1320

gaagttggct tctgctcaaa tgccagaact tctgtagaaa gttatgaacc ccaggtcctg 1380

gaacaattac attatttcag atatgataag tatgcaagga gttgcagatt caaaaacaaa 1440

gaggcttctt tcatgtctgt taatgaaagc tgctacaagt atgggcagac cttggatcta 1500

agtaaaaata gtatattttt tgtcaagtcc tctgattttc agcatctttc tttcctcaaa 1560

tgcctgaatc tgtcaggaaa tctcattagc caaactctta atggcagtga attccaacct 1620

ttagcagagc tgagatattt ggacttctcc aacaaccggc ttgatttact ccattcaaca 1680

gcatttgaag agcttcacaa actggaagtt ctggatataa gcagtaatag ccattatttt 1740

caatcagaag gaattactca tatgctaaac tttaccaaga acctaaaggt tctgcagaaa 1800

ctgatgatga acgacaatga catctcttcc tccaccagca ggaccatgga gagtgagtct 1860

cttagaactc tggaattcag aggaaatcac ttagatgttt tatggagaga aggtgataac 1920

agatacttac aattattcaa gaatctgcta aaattagagg aattagacat ctctaaaaat 1980

tccctaagtt tcttgccttc tggagttttt gatggtatgc ctccaaatct aaagaatctc 2040

tctttggcca aaaatgggct caaatctttc agttggaaga aactccagtg tctaaagaac 2100

ctggaaactt tggacctcag ccacaaccaa ctgaccactg tccctgagag attatccaac 2160

tgttccagaa gcctcaagaa tctgattctt aagaataatc aaatcaggag tctgacgaag 2220

tattttctac aagatgcctt ccagttgcga tatctggatc tcagctcaaa taaaatccag 2280

atgatccaaa agaccagctt cccagaaaat gtcctcaaca atctgaagat gttgcttttg 2340

catcataatc ggtttctgtg cacctgtgat gctgtgtggt ttgtctggtg ggttaaccat 2400

acggaggtga ctattcctta cctggccaca gatgtgactt gtgtggggcc aggagcacac 2460

aagggccaaa gtgtgatctc cctggatctg tacacctgtg agttagatct gactaacctg 2520

attctgttct cactttccat atctgtatct ctctttctca tggtgatgat gacagcaagt 2580

cacctctatt tctgggatgt gtggtatatt taccatttct gtaaggccaa gataaagggg 2640

tatcagcgtc taatatcacc agactgttgc tatgatgctt ttattgtgta tgacactaaa 2700

gacccagctg tgaccgagtg ggttttggct gagctggtgg ccaaactgga agacccaaga 2760

gagaaacatt ttaatttatg tctcgaggaa agggactggt taccagggca gccagttctg 2820

gaaaaccttt cccagagcat acagcttagc aaaaagacag tgtttgtgat gacagacaag 2880

tatgcaaaga ctgaaaattt taagatagca ttttacttgt cccatcagag gctcatggat 2940

gaaaaagttg atgtgattat cttgatattt cttgagaagc cctttcagaa gtccaagttc 3000

ctccagctcc ggaaaaggct ctgtgggagt tctgtccttg agtggccaac aaacccgcaa 3060

gctcacccat acttctggca gtgtctaaag aacgccctgg ccacagacaa tcatgtggcc 3120

tatagtcagg tgttcaagga aacggtctag 3150

<210> SEQ ID NO: 2
<211> Longitud: 1049
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 2

Met Val Phe Pro Met Trp Thr Leu Lys Arg Gln Ile Leu Ile Leu Phe
1 5 10 15

Asn Ile Ile Leu Ile Ser Lys Leu Leu Gly Ala Arg Trp Phe Pro Lys
20 25 30

Thr Leu Pro Cys Asp Val Thr Leu Asp Val Pro Lys Asn His Val Ile
35 40 45

Val Asp Cys Thr Asp Lys His Leu Thr Glu Ile Pro Gly Gly Ile Pro
50 55 60

Thr Asn Thr Thr Asn Leu Thr Leu Thr Ile Asn His Ile Pro Asp Ile
65 70 75 80

Ser Pro Ala Ser Phe His Arg Leu Asp His Leu Val Glu Ile Asp Phe
85 90 95

Arg Cys Asn Cys Val Pro Ile Pro Leu Gly Ser Lys Asn Asn Met Cys
100 105 110

Ile Lys Arg Leu Gln Ile Lys Pro Arg Ser Phe Ser Gly Leu Thr Tyr
115 120 125

Leu Lys Ser Leu Tyr Leu Asp Gly Asn Gln Leu Leu Glu Ile Pro Gln
130 135 140

Gly Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Leu Ser Leu Glu Ala Asn Asn Ile
145 150 155 160

Phe Ser Ile Arg Lys Glu Asn Leu Thr Glu Leu Ala Asn Ile Glu Ile
165 170 175

Leu Tyr Leu Gly Gln Asn Cys Tyr Tyr Arg Asn Pro Cys Tyr Val Ser
180 185 190

Tyr Ser Ile Glu Lys Asp Ala Phe Leu Asn Leu Thr Lys Leu Lys Val
195 200 205

Leu Ser Leu Lys Asp Asn Asn Val Thr Ala Val Pro Thr Val Leu Pro
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Glu Leu Tyr Leu Tyr Asn Asn Met Ile Ala Lys Ile
225 230 235 240

Gln Glu Asp Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gln Leu Gln Ile Leu Asp Leu
245 250 255

Ser Gly Asn Cys Pro Arg Cys Tyr Asn Ala Pro Phe Pro Cys Ala Pro
260 265 270

Cys Lys Asn Asn Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Asn Ala Phe Asp Ala
275 280 285

Leu Thr Glu Leu Lys Val Leu Arg Leu His Ser Asn Ser Leu Gln His
290 295 300

Val Pro Pro Arg Trp Phe Lys Asn Ile Asn Lys Leu Gln Glu Leu Asp
305 310 315 320

Leu Ser Gln Asn Phe Leu Ala Lys Glu Ile Gly Asp Ala Lys Phe Leu
325 330 335

His Phe Leu Pro Ser Leu Ile Gln Leu Asp Leu Ser Phe Asn Phe Glu
340 345 350

Leu Gln Val Tyr Arg Ala Ser Met Asn Leu Ser Gln Ala Phe Ser Ser
355 360 365

Leu Lys Ser Leu Lys Ile Leu Arg Ile Arg Gly Tyr Val Phe Lys Glu
370 375 380

Leu Lys Ser Phe Asn Leu Ser Pro Leu His Asn Leu Gln Asn Leu Glu
385 390 395 400

Val Leu Asp Leu Gly Thr Asn Phe Ile Lys Ile Ala Asn Leu Ser Met
405 410 415

Phe Lys Gln Phe Lys Arg Leu Lys Val Ile Asp Leu Ser Val Asn Lys
420 425 430

Ile Ser Pro Ser Gly Asp Ser Ser Glu Val Gly Phe Cys Ser Asn Ala
435 440 445

Arg Thr Ser Val Glu Ser Tyr Glu Pro Gln Val Leu Glu Gln Leu His
450 455 460

Tyr Phe Arg Tyr Asp Lys Tyr Ala Arg Ser Cys Arg Phe Lys Asn Lys
465 470 475 480

Glu Ala Ser Phe Met Ser Val Asn Glu Ser Cys Tyr Lys Tyr Gly Gln
485 490 495

Thr Leu Asp Leu Ser Lys Asn Ser Ile Phe Phe Val Lys Ser Ser Asp
500 505 510

Phe Gln His Leu Ser Phe Leu Lys Cys Leu Asn Leu Ser Gly Asn Leu
515 520 525

Ile Ser Gln Thr Leu Asn Gly Ser Glu Phe Gln Pro Leu Ala Glu Leu
530 535 540

Arg Tyr Leu Asp Phe Ser Asn Asn Arg Leu Asp Leu Leu His Ser Thr
545 550 555 560

Ala Phe Glu Glu Leu His Lys Leu Glu Val Leu Asp Ile Ser Ser Asn
565 570 575

Ser His Tyr Phe Gln Ser Glu Gly Ile Thr His Met Leu Asn Phe Thr
580 585 590

Lys Asn Leu Lys Val Leu Gln Lys Leu Met Met Asn Asp Asn Asp Ile
595 600 605

Ser Ser Ser Thr Ser Arg Thr Met Glu Ser Glu Ser Leu Arg Thr Leu
610 615 620

Glu Phe Arg Gly Asn His Leu Asp Val Leu Trp Arg Glu Gly Asp Asn
625 630 635 640

Arg Tyr Leu Gln Leu Phe Lys Asn Leu Leu Lys Leu Glu Glu Leu Asp
645 650 655

Ile Ser Lys Asn Ser Leu Ser Phe Leu Pro Ser Gly Val Phe Asp Gly
660 665 670

Met Pro Pro Asn Leu Lys Asn Leu Ser Leu Ala Lys Asn Gly Leu Lys
675 680 685

Ser Phe Ser Trp Lys Lys Leu Gln Cys Leu Lys Asn Leu Glu Thr Leu
690 695 700

Asp Leu Ser His Asn Gln Leu Thr Thr Val Pro Glu Arg Leu Ser Asn
705 710 715 720

Cys Ser Arg Ser Leu Lys Asn Leu Ile Leu Lys Asn Asn Gln Ile Arg
725 730 735

Ser Leu Thr Lys Tyr Phe Leu Gln Asp Ala Phe Gln Leu Arg Tyr Leu
740 745 750

Asp Leu Ser Ser Asn Lys Ile Gln Met Ile Gln Lys Thr Ser Phe Pro
755 760 765

Glu Asn Val Leu Asn Asn Leu Lys Met Leu Leu Leu His His Asn Arg
770 775 780

Phe Leu Cys Thr Cys Asp Ala Val Trp Phe Val Trp Trp Val Asn His
785 790 795 800

Thr Glu Val Thr Ile Pro Tyr Leu Ala Thr Asp Val Thr Cys Val Gly
805 810 815

Pro Gly Ala His Lys Gly Gln Ser Val Ile Ser Leu Asp Leu Tyr Thr
820 825 830

Cys Glu Leu Asp Leu Thr Asn Leu Ile Leu Phe Ser Leu Ser Ile Ser
835 840 845

Val Ser Leu Phe Leu Met Val Met Met Thr Ala Ser His Leu Tyr Phe
850 855 860

Trp Asp Val Trp Tyr Ile Tyr His Phe Cys Lys Ala Lys Ile Lys Gly
865 870 875 880

Tyr Gln Arg Leu Ile Ser Pro Asp Cys Cys Tyr Asp Ala Phe Ile Val
885 890 895

Tyr Asp Thr Lys Asp Pro Ala Val Thr Glu Trp Val Leu Ala Glu Leu
900 905 910

Val Ala Lys Leu Glu Asp Pro Arg Glu Lys His Phe Asn Leu Cys Leu
915 920 925

Glu Glu Arg Asp Trp Leu Pro Gly Gln Pro Val Leu Glu Asn Leu Ser
930 935 940

Gln Ser Ile Gln Leu Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Met Thr Asp Lys
945 950 955 960

Tyr Ala Lys Thr Glu Asn Phe Lys Ile Ala Phe Tyr Leu Ser His Gln
965 970 975

Arg Leu Met Asp Glu Lys Val Asp Val Ile Ile Leu Ile Phe Leu Glu
980 985 990

Lys Pro Phe Gln Lys Ser Lys Phe Leu Gln Leu Arg Lys Arg Leu Cys
995 1000 1005

Gly Ser Ser Val Leu Glu Trp Pro Thr Asn Pro Gln Ala His Pro
1010 1015 1020

Tyr Phe Trp Gln Cys Leu Lys Asn Ala Leu Ala Thr Asp Asn His
1025 1030 1035

Val Ala Tyr Ser Gln Val Phe Lys Glu Thr Val
1040 1045

<210> SEQ ID NO: 3
<211> Longitud: 3150
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 3
atggtgtttc caatgtggac actgaagaga caaattctta tccttttaa cataatccta 60

atttccaaac tccttggggc tagatggttt cctaaaactc tgccctgtga tgtcactctg 120

gatgttccaa agaaccatgt gatcgtggac tgcacagaca agcatttgac agaaattcct 180

ggaggtattc ccacgaacac cacgaacctc accctcacca ttaaccacat accagacatc 240

tccccagcgt cctttcacag actggaccat ctggtagaga tcgatttcag atgcaactgt 300

gtacctattc cactggggtc aaaaaacaac atgtgcatca agaggctgca gattaaaccc 360

agaagcttta gtggactcac ttatttaaaa tccctttacc tggatggaaa ccagctacta 420

gagataccgc agggcctccc gcctagctta cagcttctca gccttgaggc caacaacatc 480

ttttccatca gaaaagagaa tctaacagaa ctggccaaca tagaaatact ctacctgggc 540

caaaactgtt attatcgaaa tccttgttat gtttcatatt caatagagaa agatgccttc 600

ctaaacttga caaagttaaa agtgctctcc ctgaaagata acaatgtcac agccgtccct 660

actgttttgc catctacttt aacagaacta tatctctaca acaacatgat tgcaaaaatc 720

caagaagatg attttaataa cctcaaccaa ttacaaattc ttgacctaag tggaaattgc 780

cctcgttgtt ataatgcccc atttccttgt gcgccgtgta aaaataattc tcccctacag 840

atccctgtaa atgcttttga tgcgctgaca gaattaaaag ttttacgtct acacagtaac 900

tctcttcagc atgtgccccc aagatggttt aagaacatca acaaactcca ggaactggat 960

ctgtcccaaa acttcttggc caaagaaatt ggggatgcta aatttctgca ttttctcccc 1020

agcctcatcc aattggatct gtctttcaat tttgaacttc aggtctatcg tgcatctatg 1080

aatctatcac aagcattttc ttcactgaaa agcctgaaaa ttctgcggat cagaggatat 1140

gtctttaaag agttgaaaag ctttaacctc tcgccattac ataatcttca aaatcttgaa 1200

gttcttgatc ttggcactaa ctttataaaa attgctaacc tcagcatgtt taaacaattt 1260

aaaagactga aagtcataga tctttcagtg aataaaatat caccttcagg agattcaagt 1320

gaagttggct tctgctcaaa tgccagaact tctgtagaaa gttatgaacc ccaggtcctg 1380

gaacaattac attatttcag atatgataag tatgcaagga gttgcagatt caaaaacaaa 1440

gaggcttctt tcatgtctgt taatgaaagc tgctacaagt atgggcagac cttggatcta 1500

agtaaaaata gtatattttt tgtcaagtcc tctgattttc agcatctttc tttcctcaaa 1560

tgcctgaatc tgtcaggaaa tctcattagc caaactctta atggcagtga attccaacct 1620

ttagcagagt tgagatattt ggacttctcc aacaaccggc ttgatttact ccattcaaca 1680

gcatttgaag agcttcacaa actggaagtt ctggatataa gcagtaatag ccattatttt 1740

caatcagaag gaattactca tatgctaaac tttaccaaga acctaaaggt tctgcagaaa 1800

ctgatgatga acgacaatga catctcttcc tccaccagca ggaccatgga gagtgagtct 1860

cttagaactc tggaattcag aggaaatcac ttagatgttt tatggagaga aggtgataac 1920

agatacttac aattattcaa gaatctgcta aaattagagg aattagacat ctctaaaaat 1980

tccctaagtt tcttgccttc tggagttttt gatggtatgc ctccaaatct aaagaatctc 2040

tctttggcca aaaatgggct caaatctttc agttggaaga aactccagtg tctaaagaac 2100

ctggaaactt tggacctcag ccacaaccaa ctgaccactg tccctgagag attatccaac 2160

tgttccagaa gccacaagaa tctgattctt aagaataatc aaatcaggag tccgacgaag 2220

tattttctac aagatgcctt ccagttgcga tatctggatc tcagctcaaa taaaatccag 2280

atgatccaaa agaccagctt cccagaaaat gtcctcaaca atctgaagat gttgcttttg 2340

catcataatc ggtttctgtg cacctgtgat gctgtgtggt ttgtctggtg ggttaaccat 2400

acggaggtga ctattcctta cctggccaca gatgtgactt gtgtggggcc aggagcacac 2460

aagggccaaa gtgtgatctc cctggatctg tacacctgtg agttagatct gactaacctg 2520

attctgttct cactttccat atctgtatct ctctttctca tggtgatgat gacagcaagt 2580

cacctctatt tctgggatgt gtggtatatt taccatttct gtaaggccaa gataaagggg 2640

tatcagcgtc taatatcacc agactgttgc tatgatgctt ttattgtgta tgacactaaa 2700

gacccagctg tgaccgagtg ggttttggct gagctggtgg ccaaactgga agacccaaga 2760

gagaaacatt ttaatttatg tctcgaggaa agggactggt taccagggca gccagttctg 2820

gaaaaccttt cccagagcat acagcttagc aaaaagacag tgtttgtgat gacagacaag 2880

tatgcaaaga ctgaaaattt taagatagca ttttacttgt cccatcagag gctcatggat 2940

gaaaaagttg atgtgattat cttgatattt cttgagaagc cctttcagaa gtccaagttc 3000

ctccagctcc ggaaaaggct ctgtgggagt tctgtccttg agtggccaac aaacccgcaa 3060

gctcacccat acttctggca gtgtctaaag aacgccctgg ccacagacaa tcatgtggcc 3120

tatagtcagg tgttcaagga aacggtctag 3150

<210> SEQ ID NO: 4
<211> Longitud: 1049
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 4

Met Val Phe Pro Met Trp Thr Leu Lys Arg Gln Ile Leu Ile Leu Phe
1 5 10 15

Asn Ile Ile Leu Ile Ser Lys Leu Leu Gly Ala Arg Trp Phe Pro Lys
20 25 30

Thr Leu Pro Cys Asp Val Thr Leu Asp Val Pro Lys Asn His Val Ile
35 40 45

Val Asp Cys Thr Asp Lys His Leu Thr Glu Ile Pro Gly Gly Ile Pro
50 55 60

Thr Asn Thr Thr Asn Leu Thr Leu Thr Ile Asn His Ile Pro Asp Ile
65 70 75 80

Ser Pro Ala Ser Phe His Arg Leu Asp His Leu Val Glu Ile Asp Phe
85 90 95

Arg Cys Asn Cys Val Pro Ile Pro Leu Gly Ser Lys Asn Asn Met Cys
100 105 110

Ile Lys Arg Leu Gln Ile Lys Pro Arg Ser Phe Ser Gly Leu Thr Tyr
115 120 125

Leu Lys Ser Leu Tyr Leu Asp Gly Asn Gln Leu Leu Glu Ile Pro Gln
130 135 140

Gly Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Leu Ser Leu Glu Ala Asn Asn Ile
145 150 155 160

Phe Ser Ile Arg Lys Glu Asn Leu Thr Glu Leu Ala Asn Ile Glu Ile
165 170 175

Leu Tyr Leu Gly Gln Asn Cys Tyr Tyr Arg Asn Pro Cys Tyr Val Ser
180 185 190

Tyr Ser Ile Glu Lys Asp Ala Phe Leu Asn Leu Thr Lys Leu Lys Val
195 200 205

Leu Ser Leu Lys Asp Asn Asn Val Thr Ala Val Pro Thr Val Leu Pro
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Glu Leu Tyr Leu Tyr Asn Asn Met Ile Ala Lys Ile
225 230 235 240

Gln Glu Asp Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gln Leu Gln Ile Leu Asp Leu
245 250 255

Ser Gly Asn Cys Pro Arg Cys Tyr Asn Ala Pro Phe Pro Cys Ala Pro
260 265 270

Cys Lys Asn Asn Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Asn Ala Phe Asp Ala
275 280 285

Leu Thr Glu Leu Lys Val Leu Arg Leu His Ser Asn Ser Leu Gln His
290 295 300

Val Pro Pro Arg Trp Phe Lys Asn Ile Asn Lys Leu Gln Glu Leu Asp
305 310 315 320

Leu Ser Gln Asn Phe Leu Ala Lys Glu Ile Gly Asp Ala Lys Phe Leu
325 330 335

His Phe Leu Pro Ser Leu Ile Gln Leu Asp Leu Ser Phe Asn Phe Glu
340 345 350

Leu Gln Val Tyr Arg Ala Ser Met Asn Leu Ser Gln Ala Phe Ser Ser
355 360 365

Leu Lys Ser Leu Lys Ile Leu Arg Ile Arg Gly Tyr Val Phe Lys Glu
370 375 380

Leu Lys Ser Phe Asn Leu Ser Pro Leu His Asn Leu Gln Asn Leu Glu
385 390 395 400

Val Leu Asp Leu Gly Thr Asn Phe Ile Lys Ile Ala Asn Leu Ser Met
405 410 415

Phe Lys Gln Phe Lys Arg Leu Lys Val Ile Asp Leu Ser Val Asn Lys
420 425 430

Ile Ser Pro Ser Gly Asp Ser Ser Glu Val Gly Phe Cys Ser Asn Ala
435 440 445

Arg Thr Ser Val Glu Ser Tyr Glu Pro Gln Val Leu Glu Gln Leu His
450 455 460

Tyr Phe Arg Tyr Asp Lys Tyr Ala Arg Ser Cys Arg Phe Lys Asn Lys
465 470 475 480

Glu Ala Ser Phe Met Ser Val Asn Glu Ser Cys Tyr Lys Tyr Gly Gln
485 490 495

Thr Leu Asp Leu Ser Lys Asn Ser Ile Phe Phe Val Lys Ser Ser Asp
500 505 510

Phe Gln His Leu Ser Phe Leu Lys Cys Leu Asn Leu Ser Gly Asn Leu
515 520 525

Ile Ser Gln Thr Leu Asn Gly Ser Glu Phe Gln Pro Leu Ala Glu Leu
530 535 540

Arg Tyr Leu Asp Phe Ser Asn Asn Arg Leu Asp Leu Leu His Ser Thr
545 550 555 560

Ala Phe Glu Glu Leu His Lys Leu Glu Val Leu Asp Ile Ser Ser Asn
565 570 575

Ser His Tyr Phe Gln Ser Glu Gly Ile Thr His Met Leu Asn Phe Thr
580 585 590

Lys Asn Leu Lys Val Leu Gln Lys Leu Met Met Asn Asp Asn Asp Ile
595 600 605

Ser Ser Ser Thr Ser Arg Thr Met Glu Ser Glu Ser Leu Arg Thr Leu
610 615 620

Glu Phe Arg Gly Asn His Leu Asp Val Leu Trp Arg Glu Gly Asp Asn
625 630 635 640

Arg Tyr Leu Gln Leu Phe Lys Asn Leu Leu Lys Leu Glu Glu Leu Asp
645 650 655

Ile Ser Lys Asn Ser Leu Ser Phe Leu Pro Ser Gly Val Phe Asp Gly
660 665 670

Met Pro Pro Asn Leu Lys Asn Leu Ser Leu Ala Lys Asn Gly Leu Lys
675 680 685

Ser Phe Ser Trp Lys Lys Leu Gln Cys Leu Lys Asn Leu Glu Thr Leu
690 695 700

Asp Leu Ser His Asn Gln Leu Thr Thr Val Pro Glu Arg Leu Ser Asn
705 710 715 720

Cys Ser Arg Ser His Lys Asn Leu Ile Leu Lys Asn Asn Gln Ile Arg
725 730 735

Ser Pro Thr Lys Tyr Phe Leu Gln Asp Ala Phe Gln Leu Arg Tyr Leu
740 745 750

Asp Leu Ser Ser Asn Lys Ile Gln Met Ile Gln Lys Thr Ser Phe Pro
755 760 765

Glu Asn Val Leu Asn Asn Leu Lys Met Leu Leu Leu His His Asn Arg
770 775 780

Phe Leu Cys Thr Cys Asp Ala Val Trp Phe Val Trp Trp Val Asn His
785 790 795 800

Thr Glu Val Thr Ile Pro Tyr Leu Ala Thr Asp Val Thr Cys Val Gly
805 810 815

Pro Gly Ala His Lys Gly Gln Ser Val Ile Ser Leu Asp Leu Tyr Thr
820 825 830

Cys Glu Leu Asp Leu Thr Asn Leu Ile Leu Phe Ser Leu Ser Ile Ser
835 840 845

Val Ser Leu Phe Leu Met Val Met Met Thr Ala Ser His Leu Tyr Phe
850 855 860

Trp Asp Val Trp Tyr Ile Tyr His Phe Cys Lys Ala Lys Ile Lys Gly
865 870 875 880

Tyr Gln Arg Leu Ile Ser Pro Asp Cys Cys Tyr Asp Ala Phe Ile Val
885 890 895

Tyr Asp Thr Lys Asp Pro Ala Val Thr Glu Trp Val Leu Ala Glu Leu
900 905 910

Val Ala Lys Leu Glu Asp Pro Arg Glu Lys His Phe Asn Leu Cys Leu
915 920 925

Glu Glu Arg Asp Trp Leu Pro Gly Gln Pro Val Leu Glu Asn Leu Ser
930 935 940

Gln Ser Ile Gln Leu Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Met Thr Asp Lys
945 950 955 960

Tyr Ala Lys Thr Glu Asn Phe Lys Ile Ala Phe Tyr Leu Ser His Gln
965 970 975

Arg Leu Met Asp Glu Lys Val Asp Val Ile Ile Leu Ile Phe Leu Glu
980 985 990

Lys Pro Phe Gln Lys Ser Lys Phe Leu Gln Leu Arg Lys Arg Leu Cys
995 1000 1005

Gly Ser Ser Val Leu Glu Trp Pro Thr Asn Pro Gln Ala His Pro
1010 1015 1020

Tyr Phe Trp Gln Cys Leu Lys Asn Ala Leu Ala Thr Asp Asn His
1025 1030 1035

Val Ala Tyr Ser Gln Val Phe Lys Glu Thr Val
1040 1045

<210> SEQ ID NO: 5
<211> Longitud: 116
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 5

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

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

Trp Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Gln Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ala Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 6
<211> Longitud: 348
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 6
caggtgcagc tgcagcagcc tggcgccgaa ctcgtgaaac ctggcgcctc cgtgaacctg 60

agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aacaactggc tgcactgggt caagcagagg 120

cccggcagag gcctggaatg gatcggcgac atctacccca gcaacggccg gaccaactac 180

aacgagcagt tcaagaccaa ggccaccctg accgtggaca agagcagcag caccgcctac 240

atgcagctgt ccagcctgac cagcgaggac agcgccgtgt acttctgcgc cagagagcgg 300

ggctacttcg actattgggg ccagggaacc gctctgaccg tcagctca 348

<210> SEQ ID NO: 7
<211> Longitud: 122
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 7

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 8
<211> Longitud: 366
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 8
gacgtgcagc tgcaggaatc tggccctggc ctcgtgaagc ctagccagag cctgagcctg 60

acatgcaccg tgaccggcta cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatccggcag 120

ttccccggca acaagctgga atggatgggc cacatcagct accggggcaa caccaactac 180

aaccccagcc tgaagtcccg gatctccatc acccgggaca ccagcaagaa ccagttcttt 240

ctgcagctga acagcgtgac caccgaggac accgccacct actactgcgc cagctggaac 300

tactacggct acgtggacta tgccatggac tactggggcc agggcacctc cgtgaccgtc 360

agctca 366

<210> SEQ ID NO: 9
<211> Longitud: 121
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 9

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

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

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

Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Lys Gly Tyr Asp Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 10
<211> Longitud: 363
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 10
caggtgcagc tgaaagagtc tggccctgga ctggtggccc ctagccagag cctgagcatc 60

acctgtaccg tgtccggctt cagcctgacc ggctacggcg tgaactgggt gcgccagcct 120

cctggcaaag gcctggaatg gctgggcatg atctggggcg acggcagcac cgactacaac 180

agcgccctga agtcccggct gagcatccgg aaggacaaca gcaagtccca ggtgttcctg 240

aagatgaaca gcctgcagac cgacgacacc gcccggtact actgcgccag agacaagggc 300

tacgacggct actactacgc catggactac tggggccagg gcacctctgt gaccgtcagc 360

tca 363

<210> SEQ ID NO: 11
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 11

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

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

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Tyr Leu Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> SEQ ID NO: 12
<211> Longitud: 318
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 12
gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcacaa gcctgggcgg caaagtgacc 60

atcacatgca aggccagcca ggacatcaac aagtatatcg cctggtatca gcacaaaccc 120

ggcaagggcc ccagactgct gattcactac accagcaccc tgcagcccgg catccccagc 180

agattttctg gcagcggctc cggcagagac tacagcttca gcatcagcaa cctggaaccc 240

gaggatatcg ccacctacta ctgcctgcag tacgactacc tgctgacctt cggagccggc 300

accaagctgg aactgaag 318

<210> SEQ ID NO: 13
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 13

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Phe Pro Thr
85 90 95

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

<210> SEQ ID NO: 14
<211> Longitud: 318
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 14
gacatccaga tgacccagac acccagcagc ctgagcgcca gcctgggcga tagagtgacc 60

atcagctgca gagccagcca ggacatcagc aactacctga actggtatca gcagaaaccc 120

gacggcaccg tgaagctgct gatctactac accagcagac tgcacagcgg cgtgcccagc 180

agattttctg gcagcggctc cggcaccgac tacagcctga ccatcaacaa cctggaacag 240

gaagatatcg ctacctactt ctgtcagcaa ggcgacacct tccccacctt cggcggaggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> SEQ ID NO: 15
<211> Longitud: 107
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 15

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Ile Pro Tyr
85 90 95

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

<210> SEQ ID NO: 16
<211> Longitud: 321
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 16
gacatccaga tgacacagtc tcccgccagc ctgagcgcct ctgtgggaga gacagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcga gaacatctac agctacctgg cctggtatca gcagaagcag 120

ggcaagagcc cccagctgct ggtgtacgat gccaagacac tggccgaggg cgtgcccagc 180

agattttctg gcagcggctc cggcacccag ttcagcctga agatcaacag cctgcagccc 240

gaggacttcg gcagctacta ctgccagcac cactacggca tcccttacac cttcggcgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> SEQ ID NO: 17
<211> Longitud: 10
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 17

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Asn Trp Leu His
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 18
<211> Longitud: 10
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 18

Asp Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 19
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 19

Glu Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> SEQ ID NO: 20
<211> Longitud: 11
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 20

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 21
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 21

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro
1 5

<210> SEQ ID NO: 22
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 22

Leu Gln Tyr Asp Tyr Leu Leu Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 23
<211> Longitud: 11
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 23

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 24
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 24

His Ile Ser Tyr Arg Gly Asn Thr Asn
1 5

<210> SEQ ID NO: 25
<211> Longitud: 13
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 25

Trp Asn Tyr Tyr Gly Tyr Val Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 26
<211> Longitud: 11
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 26

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 27
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 27

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> SEQ ID NO: 28
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 28

Gln Gln Gly Asp Thr Phe Pro Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 29
<211> Longitud: 10
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 29

Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr Gly Val Asn
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 30
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 30

Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp
1 5

<210> SEQ ID NO: 31
<211> Longitud: 13
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 31

Asp Lys Gly Tyr Asp Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 32

<211> Longitud: 11
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 32

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 33
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 33

Asp Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> SEQ ID NO: 34
<211> Longitud: 9
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 34

Gln His His Tyr Gly Ile Pro Tyr Thr
1 5

<210> SEQ ID NO: 35
<211> Longitud: 465
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico AT01 (cAT01)

<400> Secuencia: 35

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Asn Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asn Asn Trp Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu
    50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Gln Phe Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
                85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
            100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
        115 120 125

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
                165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
            180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
        195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
    210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
225 230 235 240

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
                245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> SEQ ID NO: 36

<211> Longitud: 233
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico AT01 (cAT01)

<400> Secuencia: 36

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Thr Ser Leu Gly Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
35 40 45

Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser
85 90 95

Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp
100 105 110

Tyr Leu Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> SEQ ID NO: 37
<211> Longitud: 471
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico NB7 (cNB7)

<400> Secuencia: 37

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

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

Leu Glu Trp Met Gly His Ile Ser Tyr Arg Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asn Tyr Tyr Gly Tyr Val Asp Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> SEQ ID NO: 38
<211> Longitud: 233
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico NB7 (cNB7)

<400> Secuencia: 38

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
    50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Asn
                85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
            100 105 110

Thr Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala
        115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
    130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
                165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
            180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
        195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
    210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> SEQ ID NO: 39
<211> Longitud: 470
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico FAN2 (cFAN2)

<400> Secuencia: 39

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala
20 25 30

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Thr Gly Tyr Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser
65 70 75 80

Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Arg Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
85 90 95

Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Asp Lys Gly Tyr Asp Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> SEQ ID NO: 40
<211> Longitud: 234
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo anti-TLR7 humano quimérico FAN2 (cFAN2)

<400> Secuencia: 40

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro
50 55 60

Gln Leu Leu Val Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr
100 105 110

Gly Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Ala Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
    130   135   140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145   150   155   160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
                165   170   175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
            180   185   190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
        195   200   205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
    210   215   220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225   230

<210> SEQ ID NO: 41
<211> Longitud: 116
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de huAT01_H1_IgG1LALA

<400> Secuencia: 41

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> SEQ ID NO: 42
<211> Longitud: 116
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de huAT01_H3_IgG1LALA

<400> Secuencia: 42

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
        115

<210> SEQ ID NO: 43
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de huAT01_L1

<400> Secuencia: 43

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

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

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

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

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

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

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

<210> SEQ ID NO: 44
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de huAT01_L2

<400> Secuencia: 44

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> SEQ ID NO: 45
<211> Longitud: 465
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de huAT01_H1_IgG1LALA

<400> Secuencia: 45

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

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

Thr Asn Asn Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
225 230 235 240

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> SEQ ID NO: 46
<211> Longitud: 465
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de huAT01_H3_IgG1LALA

<400> Secuencia: 46

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

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

Thr Asn Asn Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

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

210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
225 230 235 240

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

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

435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
450 455 460

Lys
465

<210> SEQ ID NO: 47
<211> Longitud: 462
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de huAT01_H3_IgG4Pro

<400> Secuencia: 47

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

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

Thr Asn Asn Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
225 230 235 240

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
245 250 255

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
260 265 270

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
275 280 285

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
290 295 300

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
305 310 315 320

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
325 330 335

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
340 345 350

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

355 360 365

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
370 375 380

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
385 390 395 400

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
405 410 415

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
420 425 430

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
435 440 445

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450 455 460

<210> SEQ ID NO: 48
<211> Longitud: 233
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de huAT01_L1

<400> Secuencia: 48

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
35 40 45

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

Lys Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp
100 105 110

Tyr Leu Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> SEQ ID NO: 49
<211> Longitud: 233
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de huAT01_L2

<400> Secuencia: 49

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
35 40 45

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

Lys Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp
100 105 110

Tyr Leu Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> SEQ ID NO: 50
<211> Longitud: 122
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada de huNB7_H3_IgG1LALA

<400> Secuencia: 50

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> SEQ ID NO: 51
<211> Longitud: 106
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera de huNB7_L3

<400> Secuencia: 51

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Phe Pro Thr
85 90 95

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

<210> SEQ ID NO: 52
<211> Longitud: 471
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de huNB7_H3_IgG1LALA

<400> Secuencia: 52

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

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

Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Ser Tyr Arg Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asn Tyr Tyr Gly Tyr Val Asp Tyr Ala Met
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> SEQ ID NO: 53
<211> Longitud: 233
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de huNB7_L3

<400> Secuencia: 53

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110

Thr Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
    210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> SEQ ID NO: 54
<211> Longitud: 468
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de aminoácidos de huNB7_H3_IgG4Pro

<400> Secuencia: 54

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
            20 25 30

Pro Ser Asp Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile
        35 40 45

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

Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Ser Tyr Arg Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
                85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
            100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asn Tyr Tyr Gly Tyr Val Asp Tyr Ala Met
        115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
    130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
145 150 155 160

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
210 215 220

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
245 250 255

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
260 265 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
275 280 285

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
290 295 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
305 310 315 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
370 375 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Gly Lys
465

<210> SEQ ID NO: 55
<211> Longitud: 1794
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 55
atggaggcgg agccgccgct ctacccgatg gcgggggctg cggggccgca gggcgacgag 60

gacctgctcg gggtcccgga cgggcccgag gccccgctgg acgagctggt gggcgcgtac 120

cccaactaca acgaggagga ggaggagcgc cgctactacc gccgcaagcg cctgggcgtg 180

ctcaagaacg tgctggctgc cagcgccggg ggcatgctca cctacggcgt ctacctgggc 240

ctcctgcaga tgcagctgat cctgcactac gacgagacct accgcgaggt gaagtatggc 300

aacatggggc tgcccgacat cgacagcaaa atgctgatgg gcatcaacgt gactcccatc 360

gccgccctgc tctacacacc tgtgctcatc aggtttttg gaacgaagtg gatgatgttc 420

ctcgctgtgg gcatctacgc cctctttgtc tccaccaact actgggagcg ctactacacg 480

cttgtgccct cggctgtggc cctgggcatg gccatcgtgc ctctttgggc ttccatgggc 540

aactacatca ccaggatggc gcagaagtac catgagtact cccactacaa ggagcaggat 600

gggcagggga tgaagcagcg gcctccgcgg ggctcccacg cgccctatct cctggtcttc 660

caagccatct tctacagctt cttccatctg agcttcgcct gcgcccagct gcccatgatt 720

tatttcctga accactacct gtatgacctg aaccacacgc tgtacaatgt gcagagctgc 780

ggcaccaaca gccacgggat cctcagcggc ttcaacaaga cggttctgcg gacgctcccg 840

cggagcggaa acctcattgt ggtggagagc gtgctcatgg cagtggcctt cctggccatg 900

ctgctggtgc tgggtttgtg cggagccgct taccggccca cggaggagat cgatctgcgc 960

agcgtgggct ggggcaacat cttccagctg cccttcaagc acgtgcgtga ctaccgcctg 1020

cgccacctcg tgcctttctt tatctacagc ggcttcgagg tgctctttgc ctgcactggt 1080

atcgccttgg gctatggcgt gtgctcggtg gggctggagc ggctggctta cctcctcgtg 1140

gcttacagcc tgggcgcctc agccgcctca ctcctgggcc tgctgggcct gtggctgcca 1200

cgcccggtgc ccctggtggc cggagcaggg gtgcacctgc tgctcacctt catcctcttt 1260

ttctgggccc ctgtgcctcg ggtcctgcaa cacagctgga tcctctatgt ggcagctgcc 1320

ctttggggtg tgggcagtgc cctgaacaag actggactca gcacactcct gggaatcttg 1380

tacgaagaca aggagagaca ggacttcatc ttcaccatct accactggtg gcaggctgtg 1440

gccatcttca ccgtgtacct gggctcgagc ctgcacatga aggctaagct ggcggtgctg 1500

ctggtgacgc tggtggcggc cgcggtctcc tacctgcgga tggagcagaa gctgcgccgg 1560

ggcgtggccc cgcgccagcc ccgcatcccg cggccccagc acaaggtgcg cggttaccgc 1620

tacttggagg aggacaactc ggacgagagc gacgcggagg gcgagcatgg ggacggcgcg 1680

gaggaggagg cgccgcccgc agggcccagg cctggccccg agcccgctgg actcggccgc 1740

cggccctgcc cgtacgaaca ggcgcagggg ggagacgggc cggaggagca gtga 1794

<210> SEQ ID NO: 56
<211> Longitud: 3153
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 56
atggtgtttt cgatgtggac acggaagaga caaattttga tctttttaaa tatgctctta 60

gtttctagag tctttgggtt tcgatggttt cctaaaactc taccttgtga agttaaagta 120

aatatcccag aggcccatgt gatcgtggac tgcacagaca agcatttgac agaaatccct 180

gagggcattc ccactaacac caccaatctt acccttacca tcaaccacat accaagcatc 240

tctccagatt ccttccgtag gctgaaccat ctggaagaaa tcgatttaag atgcaattgt 300

gtacctgttc tactggggtc caaagccaat gtgtgtacca agaggctgca gattagacct 360

ggaagcttta gtggactctc tgacttaaaa gccctttacc tggatggaaa ccaacttctg 420

gagataccac aggatctgcc atccagctta catcttctga gccttgaggc taacaacatc 480

ttctccatca cgaaggagaa tctaacagaa ctggtcaaca ttgaaacact ctacctgggt 540

caaaactgtt attatcgaaa tccttgcaat gtttcctatt ctattgaaaa agatgctttc 600

ctagttatga gaaatttgaa ggttctctca ctaaaagata acaatgtcac agctgtcccc 660

accactttgc cacctaattt actagagctc tatctttata acaatatcat taagaaaatc 720

caagaaaatg attttaataa cctcaatgag ttgcaagttc ttgacctaag tggaaattgc 780

cctcgatgtt ataatgtccc atatccgtgt acaccgtgtg aaaataattc ccccttacag 840

atccatgaca atgctttcaa ttcattgaca gaattaaaag ttttacgttt acacagtaat 900

tctcttcagc atgtgccccc aacatggttt aaaaacatga gaaacctcca ggaactagac 960

ctctcccaaa actacttggc cagagaaatt gaggaggcca aatttttgca ttttcttccc 1020

aaccttgttg agttggattt ttctttcaat tatgagctgc aggtctacca tgcatctata 1080

actttaccac attcactctc ttcattggaa aacttgaaaa ttctgcgtgt caaggggtat 1140

gtctttaaag agctgaaaaa ctccagtctt tctgtattgc acaagcttcc caggctggaa 1200

gttcttgacc ttggcactaa cttcataaaa attgctgacc tcaacatatt caaacatttt 1260

gaaaacctca aactcataga cctttcagtg aataagatat ctccttcaga agagtcaaga 1320

gaagttggct tttgtcctaa tgctcaaact tctgtagacc gtcatgggcc ccaggtcctt 1380

gaggccttac actatttccg atacgatgaa tatgcacgga gctgcaggtt caaaaacaaa 1440

gagccacctt ctttcttgcc tttgaatgca gactgccaca tatatgggca gaccttagac 1500

ttaagtagaa ataacatatt ttttattaaa ccttctgatt ttcagcatct ttcattcctc 1560

aaatgcctca acttatcagg aaacaccatt ggccaaactc ttaatggcag tgaactctgg 1620

ccgttgagag agttgcggta cttagacttc tccaacaacc ggcttgattt actctactca 1680

acagcctttg aagagctcca gagtcttgaa gttctggatc taagtagtaa cagccactat 1740

tttcaagcag aaggaattac tcacatgcta aactttacca agaaattacg gcttctggac 1800

aaactcatga tgaatgataa tgacatctct acttcggcca gcaggaccat ggaaagtgac 1860

tctcttcgaa ttctggagtt cagaggcaac catttagatg ttctatggag agccggtgat 1920

aacagatact tggacttctt caagaatttg ttcaatttag aggtattaga tatctccaga 1980

aattccctga attccttgcc tcctgaggtt tttgagggta tgccgccaaa tctaaagaat 2040

ctctccttgg ccaaaaatgg gctcaaatct ttcttttggg acagactcca gttactgaag 2100

catttggaaa ttttggacct cagccataac cagctgacaa aagtacctga gagattggcc 2160

aactgttcca aaagtctcac aacactgatt cttaagcata atcaaatcag gcaattgaca 2220

aaatattttc tagaagatgc tttgcaattg cgctatctag acatcagttc aaataaaatc 2280

caggtcattc agaagactag cttcccagaa aatgtcctca acaatctgga gatgttggtt 2340

ttacatcaca atcgctttct ttgcaactgt gatgctgtgt ggtttgtctg gtgggttaac 2400

catacagatg ttactattcc atacctggcc actgatgtga cttgtgtagg tccaggagca 2460

cacaaaggtc aaagtgtcat atcccttgat ctgtatacgt gtgagttaga tctcacaaac 2520

ctgattctgt tctcagtttc catatcatca gtcctctttc ttatggtagt tatgacaaca 2580

agtcacctct ttttctggga tatgtggtac atttattatt tttggaaagc aaagataaag 2640

gggtatcagc atctgcaatc catggagtct tgttatgatg cttttattgt gtatgacact 2700

aaaaactcag ctgtgacaga atgggttttg caggagctgg tggcaaaatt ggaagatcca 2760

agagaaaaac acttcaattt gtgtctagaa gaaagagact ggctaccagg acagccagtt 2820

ctagaaaacc tttcccagag catacagctc agcaaaaaga cagtgtttgt gatgacacag 2880

aaatatgcta agactgagag ttttaagatg gcattttatt tgtctcatca gaggctcctg 2940

gatgaaaaag tggatgtgat tatcttgata ttcttggaaa agcctcttca gaagtctaag 3000

tttcttcagc tcaggaagag actctgcagg agctctgtcc ttgagtggcc tgcaaatcca 3060

caggctcacc catacttctg gcagtgcctg aaaaatgccc tgaccacaga caatcatgtg 3120

gcttatagtc aaatgttcaa ggaaacagtc tag 3153

<210> SEQ ID NO: 57
<211> Longitud: 3153
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Rattus norvegicus

<400> Secuencia: 57
atggtatttc caatgtggac attgaagaga caaagtttta tctttttaaa tatgatctta 60

gtttctagag tccttgggtt tcgatggtat cctaaaactc taccttgtga tgtctctctc 120

gatagcacaa acacccatgt gattgtggat tgcacagaca agcatttgac agaaatacct 180

gagggtattc ccactaatac caccaacctt acccttacca tcaaccacat accaagcatc 240

tctccagact ccttccatag gctgaagcat ctggaggagc ttgatttaag atgcaactgt 300

gtacctattc tactggggtc caaagccaat gtgtgcacca agaggctaca gattagacct 360

ggaagcttta gtggactctc tgacttaaaa tccctttacc tggatggaaa tcaacttcta 420

gagataccac aggatcttcc atcaagctta cagcttctga gccttgaggc taacaatatc 480

ttctccatca caaaggagaa tctatcagaa ctagtcaaca ttgaatcact ctacctgggc 540

caaaactgtt attatcgaaa tccttgcaat gtttcctatt ctattgaaaa agatgctttc 600

ctagttatga aaaatttaaa ggttctctca ctaaaagata acaatgtcac agctgtcccc 660

accattttgc cacctaattt gctagaactc tatctttata acaacatcat taagagaatc 720

caagaacatg attttaataa gctcagccag ttgcaagttc ttgacctaag tggaaactgc 780

cctcgatgtt ataatgtccc atatccatgt acaccatgtg aaaataattc tcccttacag 840

atccatgaca atgcttttga ttcattaaca gaattaaaag ttttacgtct acacagtaac 900

tctcttcagc atgtgcctgc agaatggttt aaaaacatga gcaacctcca ggaactagac 960

ctctcccaaa actacttagc cagagaaatt gaagaagcca aatttttgaa ttctctcccc 1020

aaccttgtcc agttggatct gtctttcaat tatgagctgc aggtctacca tgcatctatt 1080

actttaccac actcactctc ttcattgaca aagttgaaaa atctgtatat caagggatat 1140

gtctttaaag agctgaaaga ctccagcctt tctgtattgc acaacctttc caatctagaa 1200

gttcttgacc ttggcactaa cttcataaaa attgctgacc tcaacatatt ccaacagttt 1260

gaaaacctca aattcataga cctttcagtg aataagatat ccccctcaga agagtcaaga 1320

gaagttggtt tatgtcctaa tgcccaaact tctgtagact ggcacggacc ccaggtcctt 1380

gaggccttac actatttccg atatgatgaa tatgcacgga gctgcaggtt caaaaacaaa 1440

gagccgccta ctttttgcc tttgaatgca gactgccaca catatgggaa gaccttagac 1500

ctaagtagaa ataacatatt ttttattaaa ccctctgatt ttaagcatct ttcattcctg 1560

aaatgcctca atttgtcagg aaacgccatt ggccaaactc ttaatggcag tgaactccag 1620

cccttgagag agctgcggta cttagacttc tccaacaacc ggcttgattt actctactca 1680

acagcctttg aagagctcca gaatctggaa attctggatc taagtagtaa cagccactat 1740

tttcaagcag aaggaattac tcacatgcta aactttacca agaaattacg gcatctagag 1800

aaactcatga tgaatgacaa tgacatctct acttcagcca gcaggaccat ggaaagtgaa 1860

tctcttcgtg ttctggaatt cagaggcaac catttagatg ttctatggag agatggtgat 1920

aacagatact tggacttctt caagaatctg ctcaacttag aggaattaga tatctccaga 1980

aattccctga attccgtgcc tcctggagtt tttgagggta tgccaccgaa tctaacgact 2040

ctctccttag ccaaaaatgg actcagatct ttctcttggg gtagacttca gttactaaag 2100

catttgaaaa atttggacct cagccacaac cagctgacaa ctgtccctgc gagattggcc 2160

aactgttcca aaagtctcac aaaactgatt cttaatcata atcaaatcag gcagttgaca 2220

aaatattttc tagaagatgc tttgcaattg cgctatctag acatcagttc aaataagatc 2280

caggtcattc agaagactag cttcccagaa aacgtcctca acaatctgaa catgttgctt 2340

ttacatcaca atcgctttct ttgcaactgt gatgctgtgt ggtttgtctg gtgggttaat 2400

catacagatg ttactattcc atacctggcc actgatgtga cttgtgcagg tccaggcgca 2460

cacaaaggtc aaagtgtcat atctctggat ctatatacat gtgaattaga tctcacaaac 2520

ctgattctgt tctcagtttc catatcatca gtcctctttc ttatgatagt tatgacaaca 2580

agtcacctct ttttctggga tatgtggtac atttattatt tctggaaagc caagataaag 2640

ggttatcaac atctgcaatc aatggagtct tgttatgatg cttttattgt gtatgacact 2700

aaaaactcag ctgtgacaga atgggttttg caggagctgg tggttaaatt ggaagaccca 2760

agagaaaaac actttaattt gtgtctagaa gaaagagact ggctaccagg gcagccagtt 2820

ctagaaaacc tttcccagag catacagctc agcagaaaga cagtgtttgt gatgacacag 2880

aaatatgcga agactgagag ttttaagatg gcgttttatt tgtcccatca gaggcttatg 2940

gatgaaaagg tggatgtgat tatcttgata ttcttggaaa agcctcttca gaagtctaag 3000

tttcttcagc tccggaagag gctctgcagc agttctgtcc ttgagtggcc tacaaatcca 3060

caagctcacc catatttctg gcagtgcctg aaaaatgccc tgactacaga caatcatgtg 3120

gcttatagtc aaatgttcaa ggaaacagtc tag 3153

<210> SEQ ID NO: 58
<211> Longitud: 3150
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Macaca mulatta

<400> Secuencia: 58
atgatgttcc ctgtgtggac cctgaagcgg cagatcctga ttctgttcaa tattatcctg 60

atttctaaac tgctgggggc aaggtggttc cccaagactc tgccttgcga cgtgaccctg 120

gatgtcagca agaaccacgt gatcgtcgac tgtacagata aacatctgac tgagattcca 180

ggcggcatcc ccaccaacac cacaaatctg accctgacaa tcaatcacat tcctgacatc 240

tctccagcca gttttcaccg gctggtgcat ctggtcgaga ttgatttccg atgcaactgt 300

gtgcctatcc ggctgggaag caagtccaat atgtgccctc ggagactgca gatcaagcca 360

agatctttta gtggcctgac ctacctgaag agcctgtatc tggacggaaa ccagctgctg 420

gagatcccac agggactgcc accttccctg cagctgctgt ctctggaagc caacaatatt 480

ttctccatca ggaaggagaa cctgacagaa ctggctaata tcgagattct gtacctgggc 540

cagaactgct actatcgcaa tccctgttac gtgtcatata gcatcgaaaa agacgccttt 600

ctgaacctga ctaagctgaa agtcctgtct ctgaaggata acaatgtgac taccgtcccc 660

accgtgctgc ctagtactct gaccgagctg tacctgtata acaatatgat tgcagagatc 720

caggaagacg atttcaacaa tctgaaccag ctgcagattc tggacctgag tggaaactgc 780

cccaggtgtt acaatgctcc ctttccttgc acaccttgta agaacaattc tccactgcag 840

atccccgtca atgcattcga tgccctgact gagctgaaag tgctgcggct gcactccaac 900

tctctgcagc atgtcccacc cagatggttt aagaatatca acaatctgca ggagctggac 960

ctgagccaga acttcctggc caaggaaatt ggcgatgcta aattcctgca ctttctgcca 1020

aacctgatcc agctggacct gagcttcaat tttgagctgc aggtgtaccg ggcatctatg 1080

aacctgagtc aggcctttag ctccctgaaa agcctgaaga ttctgcggat cagaggctat 1140

gtgtttaaag agctgaagtc attcaatctg agccccctgc ataacctgca gaatctggaa 1200

gtgctggatc tgggaaccaa cttcatcaaa attgccaatc tgagcatgtt caaacagttt 1260

aagagactga aagtgattga cctgtccgtc aacaagatca gtccctcagg cgattctagt 1320

gaagtggggt tttgcagcaa tgctcgaaca tcagtcgaga gctacgaacc tcaggtgctg 1380

gaacagctgt actatttcag atacgacaaa tatgccagat catgcaggtt taagaacaaa 1440

gaggcttcct tcacatctgt gaatgaaagc tgttacaagt atgggcagac tctggacctg 1500

agtaagaact caattttctt tatcaaatca agcgatttcc agcacctgtc ctttctgaag 1560

tgtctgaacc tgagtgggaa tctgatctca cagactctga atggatctga gtttcagcct 1620

ctggctgaac tgagatacct ggacttctca aacaataggc tggatctgct gcatagcacc 1680

gcattcgagg aactgaggaa actggaggtg ctggacattt cctctaacag ccactatttt 1740

cagtccgaag gaatcacaca tatgctgaac ttcactaaga atctgaaagt gctgcagaag 1800

ctgatgatga acgacaatga catcagcagc agcacatccc gcactatgga gagcgaatcc 1860

ctgcgcaccc tggagtttcg aggcaaccac ctggatgtgc tgtggcggga cggggataac 1920

agatacctgc agctgttcaa gaatctgctg aaactggagg aactggacat ttccaaaaac 1980

tctctgagtt ttctgccctc tggggtgttc gatggaatgc ctccaaacct gaagaatctg 2040

tctctggcca agaatggcct gaaaagtttt atctgggaga agctgaggta tctgaaaaac 2100

ctggaaacac tggacctgag tcacaatcag ctgacaactg tgcctgagag gctgtcaaac 2160

tgctcacgca gcctgaagaa tctgattctg aaaaacaatc agatcaggtc tctgactaaa 2220

tacttcctgc aggacgcctt tcagctgcgc tatctggatc tgtcctctaa taagattcag 2280

atgatccaga aaaccagctt ccctgagaac gtgctgaaca atctgaagat gctgctgctg 2340

caccataatc gctttctgtg cacatgtgac gccgtctggt tcgtgtggtg ggtcaaccac 2400

accgaggtga caattccata cctggcaact gatgtgacct gcgtcggacc aggagcacat 2460

aagggacaga gcgtgatctc cctggacctg tatacctgtg aactggatct gacaaatctg 2520

attctgtttt ccctgtctat cagtgtctca ctgttcctga tggtcatgat gaccgcaagc 2580

cacctgtact tttgggatgt gtggtacatc taccatttct gcaaggccaa aattaagggc 2640

tatcagcggc tgatctcccc tgactgctgt tacgatgctt ttatcgtgta tgacactaag 2700

gaccccgcag tgaccgagtg ggtcctggct gaactggtcg caaagctgga ggacccacgc 2760

gaaaaacact tcaacctgtg tctggaggaa cgagattggc tgccagggca gcccgtgctg 2820

gagaatctga gccagtccat ccagctgtcc aagaaaaccg tgttcgtcat gacagacaag 2880

tacgctaaga ccgaaaactt caagatcgca ttctatctgt ctcatcagag actgatggac 2940

gagaaagtgg atgtcatcat tctgatcttc ctggaaaagc catttcagaa aagcaagttc 3000

ctgcagctgc gaaagcggct gtgcggcagt tcagtgctgg agtggcctac aaacccacag 3060

gcccacccct acttttggca gtgtctgaaa aacgccctgg ctaccgataa tcatgtggct 3120

tatagccagg tcttcaagga aacagtgtag 3150

<210> SEQ ID NO: 59
<211> Longitud: 449
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 59
gcctccggac tctagagcca ccatggtgct gcagacccag gtgttcatct ccctgctgct 60

gtggatctcc ggcgcgtacg gcgatatcgt gatgattaaa cgtacggtgg ccgccccctc 120

cgtgttcatc ttcccccct ccgacgagca gctgaagtcc ggcaccgcct ccgtggtgtg 180

cctgctgaat aacttctacc ccagagaggc caaggtgcag tggaaggtgg acaacgccct 240

gcagtccggg aactcccagg agagcgtgac cgagcaggac agcaaggaca gcacctacag 300

cctgagcagc accctgaccc tgagcaaagc cgactacgag aagcacaagg tgtacgcctg 360

cgaggtgacc caccagggcc tgagctcccc cgtcaccaag agcttcaaca ggggggagtg 420

ttaggggccc gtttaaacgg gggaggcta 449

<210> SEQ ID NO: 60
<211> Longitud: 1132
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 60
gcctccggac tctagagcca ccatgaaaca cctgtggttc ttcctcctgc tggtggcagc 60

tcccagatgg gtgctgagcc aggtgcaatt gtgcaggcgg ttagctcagc ctccaccaag 120

ggcccaagcg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggcgg cacagccgcc 180

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaacccgtga ccgtgagctg gaactcaggc 240

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctgc agtcctcagg actctactcc 300

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 360

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 420

aaaactcaca catgcccacc ctgcccagca cctgaactcc tgggggggacc ctcagtcttc 480

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 540

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 600

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccc cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg 660

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 720

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggc 780

cagccccggg aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 840

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 900

gagagcaatg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ctcccgtgct ggactccgac 960

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1020

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacaccca gaagagcctc 1080

tccctgtctc ccggcaaatg agatatcggg cccgtttaaa cgggggaggc ta 1132

<210> SEQ ID NO: 61
<211> Longitud: 1395
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada del anticuerpo cAT01

<400> Secuencia: 61
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgc agcagcctgg cgccgaactc gtgaaacctg gcgcctccgt gaacctgagc 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccaac aactggctgc actgggtcaa gcagaggccc 180

ggcagaggcc tggaatggat cggcgacatc taccccagca acggccggac caactacaac 240

gagcagttca agaccaaggc caccctgacc gtggacaaga gcagcagcac cgcctacatg 300

cagctgtcca gcctgaccag cgaggacagc gccgtgtact tctgcgccag agagcggggc 360

tacttcgact attggggcca gggaaccgct ctgaccgtca gctcagcctc caccaagggc 420

ccaagcgtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggcggcac agccgccctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa cccgtgaccg tgagctggaa ctcaggcgcc 540

ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgct gtcctgcagt cctcaggact ctactccctc 600

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 720

actcacacat gcccaccctg cccagcacct gaactcctgg ggggaccctc agtcttcctc 780

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccccgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgggtg 960

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggccag 1080

ccccgggaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacccctc ccgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca gggcaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacccagaa gagcctctcc 1380

ctgtctcccg gcaaa 1395

<210> SEQ ID NO: 62
<211> Longitud: 749
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos del fragmento de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera del anticuerpo cAT01

<400> Secuencia: 62
ccagcctccg gactctagag ccaccatggt gctgcagacc caggtgttca tcagcctgct 60

gctgtggatc agcggcgcct acggcgacat ccagatgacc cagagcccta gcagcctgag 120

cacaagcctg ggcggcaaag tgaccatcac atgcaaggcc agccaggaca tcaacaagta 180

tatcgcctgg tatcagcaca aacccggcaa gggccccaga ctgctgattc actacaccag 240

caccctgcag cccggcatcc ccagcagatt ttctggcagc ggctccggca gagactacag 300

cttcagcatc agcaacctgg aacccgagga tatcgccacc tactactgcc tgcagtacga 360

ctacctgctg accttcggag ccggcaccaa gctggaactg aagagagccg tggccgctcc 420

ctccgtgttc atcttcccac ctagcgacga gcagctgaag tccggcacag cctctgtcgt 480

gtgcctgctg aacaacttct acccccgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaatgc 540

cctgcagagc ggcaacagcc aggaaagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta 600

cagcctgtcc tccaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc 660

ctgcgaagtg acccaccagg gcctgagcag ccctgtgacc aagagcttca accggggcga 720

gtgctgagtt taaacggggg aggctaact 749

<210> SEQ ID NO: 63
<211> Longitud: 1413
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada del anticuerpo cNB7

<400> Secuencia: 63
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgac 60

gtgcagctgc aggaatctgg ccctggcctc gtgaagccta gccagagcct gagcctgaca 120

tgcaccgtga ccggctacag catcaccagc gactacgcct ggaactggat ccggcagttc 180

cccggcaaca agctggaatg gatgggccac atcagctacc ggggcaacac caactacaac 240

cccagcctga agtcccggat ctccatcacc cgggacacca gcaagaacca gttctttctg 300

cagctgaaca gcgtgaccac cgaggacacc gccacctact actgcgccag ctggaactac 360

tacggctacg tggactatgc catggactac tggggccagg gcacctccgt gaccgtcagc 420

tcagcctcca ccaagggccc aagcgtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 480

ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc cgtgaccgtg 540

agctggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgctgt cctgcagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 660

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 720

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccctgcc cagcacctga actcctgggg 780

ggaccctcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 840

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 900

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccccggga ggagcagtac 960

aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1020

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1080

tccaaagcca aaggccagcc ccgggaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1140

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1200

atcgccgtgg agtgggagag caatggccag cccgagaaca actacaagac cacccctccc 1260

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1320

tggcagcagg gcaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1380

acccagaaga gcctctccct gtctcccggc aaa 1413

<210> SEQ ID NO: 64
<211> Longitud: 749
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos del fragmento de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera del anticuerpo cNB7

<400> Secuencia: 64

ccagcctccg gactctagag ccaccatggt gctgcagacc caggtgttca tcagcctgct 60

gctgtggatc agcggcgcct acggcgacat ccagatgacc cagacaccca gcagcctgag 120

cgccagcctg ggcgatagag tgaccatcag ctgcagagcc agccaggaca tcagcaacta 180

cctgaactgg tatcagcaga aacccgacgg caccgtgaag ctgctgatct actacaccag 240

cagactgcac agcggcgtgc ccagcagatt ttctggcagc ggctccggca ccgactacag 300

cctgaccatc aacaacctgg aacaggaaga tatcgctacc tacttctgtc agcaaggcga 360

caccttcccc accttcggcg gaggcaccaa gctggaaatc aagagagccg tggccgctcc 420

ctccgtgttc atcttcccac ctagcgacga gcagctgaag tctggcacag ccagcgtcgt 480

gtgcctgctg aacaacttct acccccgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaatgc 540

cctgcagagc ggcaacagcc aggaaagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta 600

ctccctgagc agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc 660

ctgcgaagtg acccaccagg gcctgtctag ccccgtgacc aagagcttca accggggcga 720

gtgttgagtt taaacggggg aggctaact 749

<210> SEQ ID NO: 65
<211> Longitud: 1410
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica la cadena pesada del anticuerpo cFAN2

<400> Secuencia: 65
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctga aagagtctgg ccctggactg gtggccccta gccagagcct gagcatcacc 120

tgtaccgtgt ccggcttcag cctgaccggc tacggcgtga actgggtgcg ccagcctcct 180

ggcaaaggcc tggaatggct gggcatgatc tggggcgacg gcagcaccga ctacaacagc 240

gccctgaagt cccggctgag catccggaag gacaacagca agtcccaggt gttcctgaag 300

atgaacagcc tgcagaccga cgacaccgcc cggtactact gcgccagaga caagggctac 360

gacggctact actacgccat ggactactgg ggccagggca cctctgtgac cgtcagctca 420

gcctccacca agggcccaag cgtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggc 480

ggcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaacccgt gaccgtgagc 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgctgtcct gcagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccctgcccag cacctgaact cctgggggga 780

ccctcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cccgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gggtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag gccagccccg ggaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tggccagccc gagaacaact acaagaccac ccctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggca acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacc 1380

cagaagagcc tctccctgtc tcccggcaaa 1410

<210> SEQ ID NO: 66
<211> Longitud: 752
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos del fragmento de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la cadena ligera del anticuerpo cFAN2

<400> Secuencia: 66
ccagcctccg gactctagag ccaccatggt gctgcagacc caggtgttca tcagcctgct 60

gctgtggatc agcggcgcct acggcgacat ccagatgaca cagtctcccg ccagcctgag 120

cgcctctgtg ggagagacag tgaccatcac ctgtcgggcc agcgagaaca tctacagcta 180

cctggcctgg tatcagcaga agcagggcaa gagcccccag ctgctggtgt acgatgccaa 240

gacactggcc gagggcgtgc ccagcagatt ttctggcagc ggctccggca cccagttcag 300

cctgaagatc aacagcctgc agcccgagga cttcggcagc tactactgcc agcaccacta 360

cggcatccct tacaccttcg gcggaggcac caagctggaa atcaagagag ccgtggccgc 420

tccctccgtg ttcatcttcc cacctagcga cgagcagctg aagtccggca cagctagcgt 480

cgtgtgcctg ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa 540

tgccctgcag agcggcaaca gccaggaaag cgtgaccgag caggacagca aggactccac 600

ctacagcctg tccagcaccc tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta 660

cgcctgcgaa gtgacccacc agggcctgag cagcccagtg accaagagct tcaaccgggg 720

cgagtgctga gtttaaacgg gggaggctaa ct 752

<210> SEQ ID NO: 67
<211> Longitud: 1395
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica huAT01_H1_IgG1LALA

<400> Secuencia: 67
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaaccag gcgccagcgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcca gcggctacac ctttaccaac aactggctgc actgggtgcg ccaggctcca 180

ggacagggac tggaatggat gggcgacatc taccccagca acggccggac caactacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg 300

gaactgagca gcctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag agagcggggc 360

tacttcgact attggggcca gggcacactc gtgaccgtca gctcagcctc caccaagggc 420

ccaagcgtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggcggcac agccgccctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa cccgtgaccg tgagctggaa ctcaggcgcc 540

ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgct gtcctgcagt cctcaggact ctactccctc 600

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 720

actcacacat gcccaccctg cccagcacct gaagccgcgg ggggaccctc agtcttcctc 780

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccccgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgggtg 960

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggccag 1080

ccccgggaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacccctc ccgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca gggcaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacccagaa gagcctctcc 1380

ctgtctcccg gcaaa 1395

<210> SEQ ID NO: 68
<211> Longitud: 1395
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica huAT01_H3_IgG1LALA

<400> Secuencia: 68
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaaccag gcgccagcgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcca gcggctacac ctttaccaac aactggctgc actgggtgcg ccaggctcca 180

ggacagggac tggaatggat gggcgacatc taccccagca acggccggac caactacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccctgacc gtggacaaga gcaccagcac cgcctacatg 300

gaactgagca gcctgcggag cgaggatacc gccgtgtact tctgtgccag agagcggggc 360

tacttcgact actggggcca gggaacactc gtgaccgtca gctcagcctc caccaagggc 420

ccaagcgtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctggcggcac agccgccctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa cccgtgaccg tgagctggaa ctcaggcgcc 540

ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgct gtcctgcagt cctcaggact ctactccctc 600

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 720

actcacacat gcccaccctg cccagcacct gaagccgcgg ggggaccctc agtcttcctc 780

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 840

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcata atgccaagac aaagccccgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgggtg 960

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1020

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggccag 1080

ccccgggaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacccctc ccgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca gggcaacgtc 1320

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacccagaa gagcctctcc 1380

ctgtctcccg gcaaa 1395

<210> SEQ ID NO: 69
<211> Longitud: 1386
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica huAT01_H3_IgG4Pro

<400> Secuencia: 69
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaaccag gcgccagcgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcca gcggctacac ctttaccaac aactggctgc actgggtgcg ccaggctcca 180

ggacagggac tggaatggat gggcgacatc taccccagca acggccggac caactacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccctgacc gtggacaaga gcaccagcac cgcctacatg 300

gaactgagca gcctgcggag cgaggatacc gccgtgtact tctgtgccag agagcggggc 360

tacttcgact actggggcca gggaacactc gtgaccgtca gctcagcctc caccaagggc 420

cctagcgtgt tccctctggc cccttgtagc agaagcacca gcgagtctac agccgccctg 480

ggctgcctcg tgaaggacta ctttcccgag cccgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgct 540

ctgacaagcg gcgtgcacac ctttccagcc gtgctgcaga gcagcggcct gtactctctg 600

tccagcgtcg tgactgtgcc cagcagctct ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg 660

gaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagcgggtgg aatctaagta cggccctccc 720

tgccctcctt gcccagcccc tgaatttctg ggcggaccct ccgtgttcct gttcccccca 780

aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat 840

gtgtcccagg aagatcccga ggtgcagttc aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac 900

aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag ttcaacagca cctaccgggt ggtgtccgtg 960

ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac 1020

aagggcctgc ccagctccat cgagaaaacc atcagcaagg ccaagggcca gccccgcgaa 1080

ccccaggtgt acacactgcc tccaagccag gaagagatga ccaagaatca ggtgtccctg 1140

acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc gatatcgccg tggaatggga gagcaacggc 1200

cagcccgaga acaactacaa gaccaccccc cctgtgctgg actccgatgg ctcattcttc 1260

ctgtacagca gactgaccgt ggacaagagc cggtggcagg aaggcaacgt gttcagctgc 1320

tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaga agtccctgtc tctgagcctg 1380

ggcaaa 1386

<210> SEQ ID NO: 70
<211> Longitud: 699
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica huAT01_L1

<400> Secuencia: 70
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 120

atcacatgca aggccagcca ggacatcaac aagtatatcg cctggtatca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatccactac accagcacac tgcagcctgg cgtgcccagc 240

agattttccg gctctggcag cggcagagac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 300

gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacgactacc tgctgacctt cggccagggc 360

accaaggtgg aaatcaagcg tacggtggcc gccccctccg tgttcatctt cccccccctcc 420

gacgagcagc tgaagtccgg caccgcctcc gtggtgtgcc tgctgaataa cttctacccc 480

agagaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccgggaa ctcccaggag 540

agcgtgaccg agcaggacag caaggacagc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 600

agcaaagccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 660

agctcccccg tcaccaagag cttcaacagg ggggagtgt 699

<210> SEQ ID NO: 71

<211> Longitud: 699
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica huAT01_L2

<400> Secuencia: 71
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 120

atcacatgca aggccagcca ggacatcaac aagtatatcg cctggtatca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatccactac accagcacac tgcagcccgg catccccagc 240

agattttccg gctctggcag cggcagagac tacaccctga ccatcagcag cctgcagcca 300

gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacgactacc tgctgacctt cggccagggc 360

accaaggtgg aaatcaagcg tacggtggcc gccccctccg tgttcatctt cccccccctcc 420

gacgagcagc tgaagtccgg caccgcctcc gtggtgtgcc tgctgaataa cttctacccc 480

agagaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccgggaa ctcccaggag 540

agcgtgaccg agcaggacag caaggacagc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 600

agcaaagccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 660

agctcccccg tcaccaagag cttcaacagg ggggagtgt 699

<210> SEQ ID NO: 72
<211> Longitud: 1413
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica huNB7_H3_IgG1LALA

<400> Secuencia: 72
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgac 60

gtgcagctgc aggaatctgg ccctggcctc gtgaagccca gcgataccct gagcctgacc 120

tgtaccgtga ccggctacag catcaccagc gactacgcct ggaactggat cagacagccc 180

cctggcaaca agctggaatg gatcggccac atcagctacc ggggcaacac caactacaac 240

cccagcctga agtccagagt gaccatcagc cgggacacca gcaagaacca gttctccctg 300

aagctgagca gcgtgacagc cgccgatacc gccgtgtact actgcgccag ctggaactac 360

tacggctacg tggactatgc catggactac tggggccagg gcaccacagt gaccgtcagc 420

tcagcctcca ccaagggccc aagcgtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 480

ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc cgtgaccgtg 540

agctggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgctgt cctgcagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 660

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 720

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccctgcc cagcacctga agccgcgggg 780

ggaccctcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 840

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 900

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccccggga ggagcagtac 960

aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1020

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1080

tccaaagcca aaggccagcc ccgggaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1140

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1200

atcgccgtgg agtgggagag caatggccag cccgagaaca actacaagac cacccctccc 1260

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1320

tggcagcagg gcaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1380

acccagaaga gcctctccct gtctcccggc aaa 1413

<210> SEQ ID NO: 73
<211> Longitud: 1404
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica huNB7_H3_IgG4Pro

<400> Secuencia: 73
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgac 60

gtgcagctgc aggaatctgg ccctggcctc gtgaagccca gcgataccct gagcctgacc 120

tgtaccgtga ccggctacag catcaccagc gactacgcct ggaactggat cagacagccc 180

cctggcaaca agctggaatg gatcggccac atcagctacc ggggcaacac caactacaac 240

cccagcctga agtccagagt gaccatcagc cgggacacca gcaagaacca gttctccctg 300

aagctgagca gcgtgacagc cgccgatacc gccgtgtact actgcgccag ctggaactac 360

tacggctacg tggactatgc catggactac tggggccagg gcaccacagt gaccgtcagc 420

tcagcctcca ccaagggccc tagcgtgttc cctctggccc cttgtagcag aagcaccagc 480

gagtctacag ccgccctggg ctgcctcgtg aaggactact ttcccgagcc cgtgaccgtg 540

tcctggaact ctggcgctct gacaagcggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagagc 600

agcggcctgt actctctgtc cagcgtcgtg actgtgccca gcagctctct gggcaccaag 660

acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gcgggtggaa 720

tctaagtacg gccctccctg ccctccttgc ccagcccctg aatttctggg cggaccctcc 780

gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggatgt gtcccaggaa gatcccgagg tgcagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagtt caacagcacc 960

taccgggtgg tgtccgtgct gacagtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa gggcctgccc agctccatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1080

aagggccagc cccgcgaacc ccaggtgtac acactgcctc caagccagga agagatgacc 1140

aagaatcagg tgtccctgac ctgtctcgtg aaaggcttct acccctccga tatcgccgtg 1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1260

tccgatggct cattcttcct gtacagcaga ctgaccgtgg acaagagccg gtggcaggaa 1320

ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1380

tccctgtctc tgagcctggg caaa 1404

<210> SEQ ID NO: 74
<211> Longitud: 699
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica huNB7_L3

<400> Secuencia: 74
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 120

atcacctgta gagccagcca ggacatcagc aactacctga actggtatca gcagaaaccc 180

ggcaaggccg tgaagctgct gatctactac accagcagac tgcacagcgg cgtgcccagc 240

agattttctg gcagcggctc cggcaccgac tacaccctga caatcagcag cctgcagccc 300

gaggacttcg ctacctactt ctgtcagcaa ggcgacacct tccccacctt cggccagggc 360

accaaggtgg aaatcaagcg tacggtggcc gccccctccg tgttcatctt cccccccctcc 420

gacgagcagc tgaagtccgg caccgcctcc gtggtgtgcc tgctgaataa cttctacccc 480

agagaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccgggaa ctcccaggag 540

agcgtgaccg agcaggacag caaggacagc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 600

agcaaagccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 660

agctcccccg tcaccaagag cttcaacagg ggggagtgt 699

<210> SEQ ID NO: 75
<211> Longitud: 1137
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 75
ccagcctccg gactctagag ccaccatgaa acacctgtgg ttcttcctcc tgctggtggc 60

agctcccaga tgggtgctga gccaggtgca attgtgcagg cggttagctc agcctccacc 120

aagggcccaa gcgtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg cggcacagcc 180

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaacccg tgaccgtgag ctggaactca 240

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgctgtcc tgcagtcctc aggactctac 300

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 360

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 420

gacaaaactc acacatgccc accctgccca gcacctgaag ccgcgggggg accctcagtc 480

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 540

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 600

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccccgggagg agcagtacaa cagcacgtac 660

cgggtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 720

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 780

ggccagcccc gggaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 840

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 900

tgggagagca atggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccctcccgt gctggactcc 960

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1020

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac ccagaagagc 1080

ctctccctgt ctcccggcaa atgagatatc gggcccgttt aaacggggga ggctaac 1137

<210> SEQ ID NO: 76
<211> Longitud: 1117
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 76
ccagcctccg gactctagag ccaccatgaa acacctgtgg ttcttcctcc tgctggtggc 60

agctcccaga tgggtgctga gccaggtgca attgtgcagg cggttagctc agcctccacc 120

aagggcccta gcgtgttccc tctggcccct tgtagcagaa gcaccagcga gtctacagcc 180

gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct 240

ggcgctctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 300

tctctgtcca gcgtcgtgac tgtgcccagc agctctctgg gcaccaagac ctacacctgt 360

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaagc gggtggaatc taagtacggc 420

cctccctgcc ctccttgccc agcccctgaa tttctgggcg gaccctccgt gttcctgttc 480

cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc agccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg 540

gtggatgtgt cccaggaaga tcccgaggtg cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa 600

gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagttca acagcaccta ccgggtggtg 660

tccgtgctga cagtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg 720

tccaacaagg gcctgcccag ctccatcgag aaaaccatca gcaaggccaa gggccagccc 780

cgcgaacccc aggtgtacac actgcctcca agccaggaag agatgaccaa gaatcaggtg 840

tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac ccctccgata tcgccgtgga atgggagagc 900

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccctg tgctggactc cgatggctca 960

ttcttcctgt acagcagact gaccgtggac aagagccggt ggcaggaagg caacgtgttc 1020

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgtctctg 1080

agcctgggca aatgagttta aacgggggag gctaact 1117

<210> SEQ ID NO: 77
<211> Longitud: 348
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada de huAT01_H1

<400> Secuencia: 77
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc aacaactggc tgcactgggt gcgccaggct 120

ccaggacagg gactggaatg gatgggcgac atctacccca gcaacggccg gaccaactac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240

atggaactga gcagcctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagagcgg 300

ggctacttcg actattgggg ccagggcaca ctcgtgaccg tcagctca 348

<210> SEQ ID NO: 78
<211> Longitud: 348
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada de huAT01_H3

<400> Secuencia: 78
caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc aacaactggc tgcactgggt gcgccaggct 120

ccaggacagg gactggaatg gatgggcgac atctacccca gcaacggccg gaccaactac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccctg accgtggaca agagcaccag caccgcctac 240

atggaactga gcagcctgcg gagcgaggat accgccgtgt acttctgtgc cagagagcgg 300

ggctacttcg actactgggg ccagggaaca ctcgtgaccg tcagctca 348

<210> SEQ ID NO: 79
<211> Longitud: 318
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera de huAT01_L1

<400> Secuencia: 79
gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacatgca aggccagcca ggacatcaac aagtatatcg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatccactac accagcacac tgcagcctgg cgtgcccagc 180

agattttccg gctctggcag cggcagagac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacgactacc tgctgacctt cggccagggc 300

accaaggtgg aaatcaag 318

<210> SEQ ID NO: 80
<211> Longitud: 318
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera de huAT01_L2

<400> Secuencia: 80
gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacatgca aggccagcca ggacatcaac aagtatatcg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatccactac accagcacac tgcagcccgg catccccagc 180

agattttccg gctctggcag cggcagagac tacaccctga ccatcagcag cctgcagcca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacgactacc tgctgacctt cggccagggc 300

accaaggtgg aaatcaag 318

<210> SEQ ID NO: 81
<211> Longitud: 366
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena pesada de huNB7_H3

<400> Secuencia: 81
gacgtgcagc tgcaggaatc tggccctggc ctcgtgaagc ccagcgatac cctgagcctg 60

acctgtaccg tgaccggcta cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatcagacag 120

ccccctggca acaagctgga atggatcggc cacatcagct accggggcaa caccaactac 180

aaccccagcc tgaagtccag agtgaccatc agccgggaca ccagcaagaa ccagttctcc 240

ctgaagctga gcagcgtgac agccgccgat accgccgtgt actactgcgc cagctggaac 300

tactacggct acgtggacta tgccatggac tactggggcc agggcaccac agtgaccgtc 360

agctca 366

<210> SEQ ID NO: 82
<211> Longitud: 318
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos que codifica la región variable de cadena ligera de huNB7_L3

<400> Secuencia: 82
gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgta gagccagcca ggacatcagc aactacctga actggtatca gcagaaaccc 120

ggcaaggccg tgaagctgct gatctactac accagcagac tgcacagcgg cgtgcccagc 180

agattttctg gcagcggctc cggcaccgac tacaccctga caatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttcg ctacctactt ctgtcagcaa ggcgacacct tccccacctt cggccagggc 300

accaaggtgg aaatcaag 318

<210> SEQ ID NO: 83
<211> Longitud: 1050
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Mus musculus

<400> Secuencia: 83

Met Val Phe Ser Met Trp Thr Arg Lys Arg Gln Ile Leu Ile Phe Leu
1 5 10 15

Asn Met Leu Leu Val Ser Arg Val Phe Gly Phe Arg Trp Phe Pro Lys
20 25 30

Thr Leu Pro Cys Glu Val Lys Val Asn Ile Pro Glu Ala His Val Ile
35 40 45

Val Asp Cys Thr Asp Lys His Leu Thr Glu Ile Pro Glu Gly Ile Pro
50 55 60

Thr Asn Thr Thr Asn Leu Thr Leu Thr Ile Asn His Ile Pro Ser Ile
65 70 75 80

Ser Pro Asp Ser Phe Arg Arg Leu Asn His Leu Glu Glu Ile Asp Leu
85 90 95

Arg Cys Asn Cys Val Pro Val Leu Leu Gly Ser Lys Ala Asn Val Cys
100 105 110

Thr Lys Arg Leu Gln Ile Arg Pro Gly Ser Phe Ser Gly Leu Ser Asp
115 120 125

Leu Lys Ala Leu Tyr Leu Asp Gly Asn Gln Leu Leu Glu Ile Pro Gln
130 135 140

Asp Leu Pro Ser Ser Leu His Leu Leu Ser Leu Glu Ala Asn Asn Ile
145 150 155 160

Phe Ser Ile Thr Lys Glu Asn Leu Thr Glu Leu Val Asn Ile Glu Thr
165 170 175

Leu Tyr Leu Gly Gln Asn Cys Tyr Tyr Arg Asn Pro Cys Asn Val Ser
180 185 190

Tyr Ser Ile Glu Lys Asp Ala Phe Leu Val Met Arg Asn Leu Lys Val
195 200 205

Leu Ser Leu Lys Asp Asn Asn Val Thr Ala Val Pro Thr Thr Leu Pro
210 215 220

Pro Asn Leu Leu Glu Leu Tyr Leu Tyr Asn Asn Ile Ile Lys Lys Ile
225 230 235 240

Gln Glu Asn Asp Phe Asn Asn Leu Asn Glu Leu Gln Val Leu Asp Leu
245 250 255

Ser Gly Asn Cys Pro Arg Cys Tyr Asn Val Pro Tyr Pro Cys Thr Pro
260 265 270

Cys Glu Asn Asn Ser Pro Leu Gln Ile His Asp Asn Ala Phe Asn Ser
275 280 285

Leu Thr Glu Leu Lys Val Leu Arg Leu His Ser Asn Ser Leu Gln His
290 295 300

Val Pro Pro Thr Trp Phe Lys Asn Met Arg Asn Leu Gln Glu Leu Asp
305 310 315 320

Leu Ser Gln Asn Tyr Leu Ala Arg Glu Ile Glu Glu Ala Lys Phe Leu
325 330 335

His Phe Leu Pro Asn Leu Val Glu Leu Asp Phe Ser Phe Asn Tyr Glu
340 345 350

Leu Gln Val Tyr His Ala Ser Ile Thr Leu Pro His Ser Leu Ser Ser
355 360 365

Leu Glu Asn Leu Lys Ile Leu Arg Val Lys Gly Tyr Val Phe Lys Glu
370 375 380

Leu Lys Asn Ser Ser Leu Ser Val Leu His Lys Leu Pro Arg Leu Glu
385 390 395 400

Val Leu Asp Leu Gly Thr Asn Phe Ile Lys Ile Ala Asp Leu Asn Ile
405 410 415

Phe Lys His Phe Glu Asn Leu Lys Leu Ile Asp Leu Ser Val Asn Lys
420 425 430

Ile Ser Pro Ser Glu Glu Ser Arg Glu Val Gly Phe Cys Pro Asn Ala
435 440 445

Gln Thr Ser Val Asp Arg His Gly Pro Gln Val Leu Glu Ala Leu His
450 455 460

Tyr Phe Arg Tyr Asp Glu Tyr Ala Arg Ser Cys Arg Phe Lys Asn Lys
465 470 475 480

Glu Pro Pro Ser Phe Leu Pro Leu Asn Ala Asp Cys His Ile Tyr Gly
485 490 495

Gln Thr Leu Asp Leu Ser Arg Asn Asn Ile Phe Phe Ile Lys Pro Ser
500 505 510

Asp Phe Gln His Leu Ser Phe Leu Lys Cys Leu Asn Leu Ser Gly Asn
515 520 525

Thr Ile Gly Gln Thr Leu Asn Gly Ser Glu Leu Trp Pro Leu Arg Glu
530 535 540

Leu Arg Tyr Leu Asp Phe Ser Asn Asn Arg Leu Asp Leu Leu Tyr Ser
545 550 555 560

Thr Ala Phe Glu Glu Leu Gln Ser Leu Glu Val Leu Asp Leu Ser Ser
565 570 575

Asn Ser His Tyr Phe Gln Ala Glu Gly Ile Thr His Met Leu Asn Phe
580 585 590

Thr Lys Lys Leu Arg Leu Leu Asp Lys Leu Met Met Asn Asp Asn Asp
595 600 605

Ile Ser Thr Ser Ala Ser Arg Thr Met Glu Ser Asp Ser Leu Arg Ile
610 615 620

Leu Glu Phe Arg Gly Asn His Leu Asp Val Leu Trp Arg Ala Gly Asp
625 630 635 640

Asn Arg Tyr Leu Asp Phe Phe Lys Asn Leu Phe Asn Leu Glu Val Leu
645 650 655

Asp Ile Ser Arg Asn Ser Leu Asn Ser Leu Pro Pro Glu Val Phe Glu
660 665 670

Gly Met Pro Pro Asn Leu Lys Asn Leu Ser Leu Ala Lys Asn Gly Leu
675 680 685

Lys Ser Phe Phe Trp Asp Arg Leu Gln Leu Leu Lys His Leu Glu Ile
690 695 700

Leu Asp Leu Ser His Asn Gln Leu Thr Lys Val Pro Glu Arg Leu Ala
705 710 715 720

Asn Cys Ser Lys Ser Leu Thr Thr Leu Ile Leu Lys His Asn Gln Ile
725 730 735

Arg Gln Leu Thr Lys Tyr Phe Leu Glu Asp Ala Leu Gln Leu Arg Tyr
740 745 750

Leu Asp Ile Ser Ser Asn Lys Ile Gln Val Ile Gln Lys Thr Ser Phe
755 760 765

Pro Glu Asn Val Leu Asn Asn Leu Glu Met Leu Val Leu His His Asn
770 775 780

Arg Phe Leu Cys Asn Cys Asp Ala Val Trp Phe Val Trp Trp Val Asn
785 790 795 800

His Thr Asp Val Thr Ile Pro Tyr Leu Ala Thr Asp Val Thr Cys Val
805 810 815

Gly Pro Gly Ala His Lys Gly Gln Ser Val Ile Ser Leu Asp Leu Tyr
820 825 830

Thr Cys Glu Leu Asp Leu Thr Asn Leu Ile Leu Phe Ser Val Ser Ile
835 840 845

Ser Ser Val Leu Phe Leu Met Val Val Met Thr Thr Ser His Leu Phe
850 855 860

Phe Trp Asp Met Trp Tyr Ile Tyr Tyr Phe Trp Lys Ala Lys Ile Lys
865 870 875 880

Gly Tyr Gln His Leu Gln Ser Met Glu Ser Cys Tyr Asp Ala Phe Ile
885 890 895

Val Tyr Asp Thr Lys Asn Ser Ala Val Thr Glu Trp Val Leu Gln Glu
900 905 910

Leu Val Ala Lys Leu Glu Asp Pro Arg Glu Lys His Phe Asn Leu Cys
915 920 925

Leu Glu Glu Arg Asp Trp Leu Pro Gly Gln Pro Val Leu Glu Asn Leu
930 935 940

Ser Gln Ser Ile Gln Leu Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Met Thr Gln
945 950 955 960

Lys Tyr Ala Lys Thr Glu Ser Phe Lys Met Ala Phe Tyr Leu Ser His
965 970 975

Gln Arg Leu Leu Asp Glu Lys Val Asp Val Ile Ile Leu Ile Phe Leu
980 985 990

Glu Lys Pro Leu Gln Lys Ser Lys Phe Leu Gln Leu Arg Lys Arg Leu
995 1000 1005

Cys Arg Ser Ser Val Leu Glu Trp Pro Ala Asn Pro Gln Ala His
    1010 1015 1020

Pro Tyr Phe Trp Gln Cys Leu Lys Asn Ala Leu Thr Thr Asp Asn
    1025 1030 1035

His Val Ala Tyr Ser Gln Met Phe Lys Glu Thr Val
    1040 1045 1050

<210> SEQ ID NO: 84
<211> Longitud: 1050
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Rattus norvegicus

<400> Secuencia: 84

Met Val Phe Pro Met Trp Thr Leu Lys Arg Gln Ser Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15

Asn Met Ile Leu Val Ser Arg Val Leu Gly Phe Arg Trp Tyr Pro Lys
            20 25 30

Thr Leu Pro Cys Asp Val Ser Leu Asp Ser Thr Asn Thr His Val Ile
        35 40 45

Val Asp Cys Thr Asp Lys His Leu Thr Glu Ile Pro Glu Gly Ile Pro
    50 55 60

Thr Asn Thr Thr Asn Leu Thr Leu Thr Ile Asn His Ile Pro Ser Ile
65 70 75 80

Ser Pro Asp Ser Phe His Arg Leu Lys His Leu Glu Glu Leu Asp Leu
                85 90 95

Arg Cys Asn Cys Val Pro Ile Leu Leu Gly Ser Lys Ala Asn Val Cys
            100 105 110

Thr Lys Arg Leu Gln Ile Arg Pro Gly Ser Phe Ser Gly Leu Ser Asp
        115 120 125

Leu Lys Ser Leu Tyr Leu Asp Gly Asn Gln Leu Leu Glu Ile Pro Gln
    130 135 140

Asp Leu Pro Ser Ser Leu Gln Leu Leu Ser Leu Glu Ala Asn Asn Ile
145 150 155 160

Phe Ser Ile Thr Lys Glu Asn Leu Ser Glu Leu Val Asn Ile Glu Ser
165 170 175

Leu Tyr Leu Gly Gln Asn Cys Tyr Tyr Arg Asn Pro Cys Asn Val Ser
180 185 190

Tyr Ser Ile Glu Lys Asp Ala Phe Leu Val Met Lys Asn Leu Lys Val
195 200 205

Leu Ser Leu Lys Asp Asn Asn Val Thr Ala Val Pro Thr Ile Leu Pro
210 215 220

Pro Asn Leu Leu Glu Leu Tyr Leu Tyr Asn Asn Ile Ile Lys Arg Ile
225 230 235 240

Gln Glu His Asp Phe Asn Lys Leu Ser Gln Leu Gln Val Leu Asp Leu
245 250 255

Ser Gly Asn Cys Pro Arg Cys Tyr Asn Val Pro Tyr Pro Cys Thr Pro
260 265 270

Cys Glu Asn Asn Ser Pro Leu Gln Ile His Asp Asn Ala Phe Asp Ser
275 280 285

Leu Thr Glu Leu Lys Val Leu Arg Leu His Ser Asn Ser Leu Gln His
290 295 300

Val Pro Ala Glu Trp Phe Lys Asn Met Ser Asn Leu Gln Glu Leu Asp
305 310 315 320

Leu Ser Gln Asn Tyr Leu Ala Arg Glu Ile Glu Glu Ala Lys Phe Leu
325 330 335

Asn Ser Leu Pro Asn Leu Val Gln Leu Asp Leu Ser Phe Asn Tyr Glu
340 345 350

Leu Gln Val Tyr His Ala Ser Ile Thr Leu Pro His Ser Leu Ser Ser
355 360 365

Leu Thr Lys Leu Lys Asn Leu Tyr Ile Lys Gly Tyr Val Phe Lys Glu
370 375 380

Leu Lys Asp Ser Ser Leu Ser Val Leu His Asn Leu Ser Asn Leu Glu
385 390 395 400

Val Leu Asp Leu Gly Thr Asn Phe Ile Lys Ile Ala Asp Leu Asn Ile
405 410 415

Phe Gln Gln Phe Glu Asn Leu Lys Phe Ile Asp Leu Ser Val Asn Lys
420 425 430

Ile Ser Pro Ser Glu Glu Ser Arg Glu Val Gly Leu Cys Pro Asn Ala
435 440 445

Gln Thr Ser Val Asp Trp His Gly Pro Gln Val Leu Glu Ala Leu His
450 455 460

Tyr Phe Arg Tyr Asp Glu Tyr Ala Arg Ser Cys Arg Phe Lys Asn Lys
465 470 475 480

Glu Pro Pro Thr Phe Leu Pro Leu Asn Ala Asp Cys His Thr Tyr Gly
485 490 495

Lys Thr Leu Asp Leu Ser Arg Asn Asn Ile Phe Phe Ile Lys Pro Ser
500 505 510

Asp Phe Lys His Leu Ser Phe Leu Lys Cys Leu Asn Leu Ser Gly Asn
515 520 525

Ala Ile Gly Gln Thr Leu Asn Gly Ser Glu Leu Gln Pro Leu Arg Glu
530 535 540

Leu Arg Tyr Leu Asp Phe Ser Asn Asn Arg Leu Asp Leu Leu Tyr Ser
545 550 555 560

Thr Ala Phe Glu Glu Leu Gln Asn Leu Glu Ile Leu Asp Leu Ser Ser
565 570 575

Asn Ser His Tyr Phe Gln Ala Glu Gly Ile Thr His Met Leu Asn Phe
580 585 590

Thr Lys Lys Leu Arg His Leu Glu Lys Leu Met Met Asn Asp Asn Asp
595 600 605

Ile Ser Thr Ser Ala Ser Arg Thr Met Glu Ser Glu Ser Leu Arg Val
610 615 620

Leu Glu Phe Arg Gly Asn His Leu Asp Val Leu Trp Arg Asp Gly Asp
625 630 635 640

Asn Arg Tyr Leu Asp Phe Phe Lys Asn Leu Leu Asn Leu Glu Glu Leu
645 650 655

Asp Ile Ser Arg Asn Ser Leu Asn Ser Val Pro Pro Gly Val Phe Glu
660 665 670

Gly Met Pro Pro Asn Leu Thr Thr Leu Ser Leu Ala Lys Asn Gly Leu
675 680 685

Arg Ser Phe Ser Trp Gly Arg Leu Gln Leu Leu Lys His Leu Lys Asn
690 695 700

Leu Asp Leu Ser His Asn Gln Leu Thr Thr Val Pro Ala Arg Leu Ala
705 710 715 720

Asn Cys Ser Lys Ser Leu Thr Lys Leu Ile Leu Asn His Asn Gln Ile
725 730 735

Arg Gln Leu Thr Lys Tyr Phe Leu Glu Asp Ala Leu Gln Leu Arg Tyr
740 745 750

Leu Asp Ile Ser Ser Asn Lys Ile Gln Val Ile Gln Lys Thr Ser Phe
755 760 765

Pro Glu Asn Val Leu Asn Asn Leu Asn Met Leu Leu Leu His His Asn
770 775 780

Arg Phe Leu Cys Asn Cys Asp Ala Val Trp Phe Val Trp Trp Val Asn
785 790 795 800

His Thr Asp Val Thr Ile Pro Tyr Leu Ala Thr Asp Val Thr Cys Ala
805 810 815

Gly Pro Gly Ala His Lys Gly Gln Ser Val Ile Ser Leu Asp Leu Tyr
820 825 830

Thr Cys Glu Leu Asp Leu Thr Asn Leu Ile Leu Phe Ser Val Ser Ile
835 840 845

Ser Ser Val Leu Phe Leu Met Ile Val Met Thr Thr Ser His Leu Phe
850 855 860

Phe Trp Asp Met Trp Tyr Ile Tyr Tyr Phe Trp Lys Ala Lys Ile Lys
865 870 875 880

Gly Tyr Gln His Leu Gln Ser Met Glu Ser Cys Tyr Asp Ala Phe Ile
885 890 895

Val Tyr Asp Thr Lys Asn Ser Ala Val Thr Glu Trp Val Leu Gln Glu
900 905 910

Leu Val Val Lys Leu Glu Asp Pro Arg Glu Lys His Phe Asn Leu Cys
915 920 925

Leu Glu Glu Arg Asp Trp Leu Pro Gly Gln Pro Val Leu Glu Asn Leu
930 935 940

Ser Gln Ser Ile Gln Leu Ser Arg Lys Thr Val Phe Val Met Thr Gln
945 950 955 960

Lys Tyr Ala Lys Thr Glu Ser Phe Lys Met Ala Phe Tyr Leu Ser His
965 970 975

Gln Arg Leu Met Asp Glu Lys Val Asp Val Ile Ile Leu Ile Phe Leu
980 985 990

Glu Lys Pro Leu Gln Lys Ser Lys Phe Leu Gln Leu Arg Lys Arg Leu
995 1000 1005

Cys Ser Ser Ser Val Leu Glu Trp Pro Thr Asn Pro Gln Ala His
1010 1015 1020

Pro Tyr Phe Trp Gln Cys Leu Lys Asn Ala Leu Thr Thr Asp Asn
1025 1030 1035

His Val Ala Tyr Ser Gln Met Phe Lys Glu Thr Val
1040 1045 1050

<210> SEQ ID NO: 85
<211> Longitud: 1049
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Macaca mulatta

<400> Secuencia: 85

Met Met Phe Pro Val Trp Thr Leu Lys Arg Gln Ile Leu Ile Leu Phe
1 5 10 15

Asn Ile Ile Leu Ile Ser Lys Leu Leu Gly Ala Arg Trp Phe Pro Lys
20 25 30

Thr Leu Pro Cys Asp Val Thr Leu Asp Val Ser Lys Asn His Val Ile
35 40 45

Val Asp Cys Thr Asp Lys His Leu Thr Glu Ile Pro Gly Gly Ile Pro
50 55 60

Thr Asn Thr Thr Asn Leu Thr Leu Thr Ile Asn His Ile Pro Asp Ile
65 70 75 80

Ser Pro Ala Ser Phe His Arg Leu Val His Leu Val Glu Ile Asp Phe
85 90 95

Arg Cys Asn Cys Val Pro Ile Arg Leu Gly Ser Lys Ser Asn Met Cys
100 105 110

Pro Arg Arg Leu Gln Ile Lys Pro Arg Ser Phe Ser Gly Leu Thr Tyr
115 120 125

Leu Lys Ser Leu Tyr Leu Asp Gly Asn Gln Leu Leu Glu Ile Pro Gln
130 135 140

Gly Leu Pro Pro Ser Leu Gln Leu Leu Ser Leu Glu Ala Asn Asn Ile
145 150 155 160

Phe Ser Ile Arg Lys Glu Asn Leu Thr Glu Leu Ala Asn Ile Glu Ile
165 170 175

Leu Tyr Leu Gly Gln Asn Cys Tyr Tyr Arg Asn Pro Cys Tyr Val Ser
180 185 190

Tyr Ser Ile Glu Lys Asp Ala Phe Leu Asn Leu Thr Lys Leu Lys Val
195 200 205

Leu Ser Leu Lys Asp Asn Asn Val Thr Thr Val Pro Thr Val Leu Pro
210 215 220

Ser Thr Leu Thr Glu Leu Tyr Leu Tyr Asn Asn Met Ile Ala Glu Ile
225 230 235 240

Gln Glu Asp Asp Phe Asn Asn Leu Asn Gln Leu Gln Ile Leu Asp Leu
245 250 255

Ser Gly Asn Cys Pro Arg Cys Tyr Asn Ala Pro Phe Pro Cys Thr Pro
260 265 270

Cys Lys Asn Asn Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Asn Ala Phe Asp Ala
275 280 285

Leu Thr Glu Leu Lys Val Leu Arg Leu His Ser Asn Ser Leu Gln His
290 295 300

Val Pro Pro Arg Trp Phe Lys Asn Ile Asn Asn Leu Gln Glu Leu Asp
305 310 315 320

Leu Ser Gln Asn Phe Leu Ala Lys Glu Ile Gly Asp Ala Lys Phe Leu
325 330 335

His Phe Leu Pro Asn Leu Ile Gln Leu Asp Leu Ser Phe Asn Phe Glu
340 345 350

Leu Gln Val Tyr Arg Ala Ser Met Asn Leu Ser Gln Ala Phe Ser Ser
355 360 365

Leu Lys Ser Leu Lys Ile Leu Arg Ile Arg Gly Tyr Val Phe Lys Glu
370 375 380

Leu Lys Ser Phe Asn Leu Ser Pro Leu His Asn Leu Gln Asn Leu Glu

385 390 395 400

Val Leu Asp Leu Gly Thr Asn Phe Ile Lys Ile Ala Asn Leu Ser Met
405 410 415

Phe Lys Gln Phe Lys Arg Leu Lys Val Ile Asp Leu Ser Val Asn Lys
420 425 430

Ile Ser Pro Ser Gly Asp Ser Ser Glu Val Gly Phe Cys Ser Asn Ala
435 440 445

Arg Thr Ser Val Glu Ser Tyr Glu Pro Gln Val Leu Glu Gln Leu Tyr
450 455 460

Tyr Phe Arg Tyr Asp Lys Tyr Ala Arg Ser Cys Arg Phe Lys Asn Lys
465 470 475 480

Glu Ala Ser Phe Thr Ser Val Asn Glu Ser Cys Tyr Lys Tyr Gly Gln
485 490 495

Thr Leu Asp Leu Ser Lys Asn Ser Ile Phe Phe Ile Lys Ser Ser Asp
500 505 510

Phe Gln His Leu Ser Phe Leu Lys Cys Leu Asn Leu Ser Gly Asn Leu
515 520 525

Ile Ser Gln Thr Leu Asn Gly Ser Glu Phe Gln Pro Leu Ala Glu Leu
530 535 540

Arg Tyr Leu Asp Phe Ser Asn Asn Arg Leu Asp Leu Leu His Ser Thr
545 550 555 560

Ala Phe Glu Glu Leu Arg Lys Leu Glu Val Leu Asp Ile Ser Ser Asn
565 570 575

Ser His Tyr Phe Gln Ser Glu Gly Ile Thr His Met Leu Asn Phe Thr
580 585 590

Lys Asn Leu Lys Val Leu Gln Lys Leu Met Met Asn Asp Asn Asp Ile
595 600 605

Ser Ser Ser Thr Ser Arg Thr Met Glu Ser Glu Ser Leu Arg Thr Leu

610 615 620

Glu Phe Arg Gly Asn His Leu Asp Val Leu Trp Arg Asp Gly Asp Asn
625 630 635 640

Arg Tyr Leu Gln Leu Phe Lys Asn Leu Leu Lys Leu Glu Glu Leu Asp
645 650 655

Ile Ser Lys Asn Ser Leu Ser Phe Leu Pro Ser Gly Val Phe Asp Gly
660 665 670

Met Pro Pro Asn Leu Lys Asn Leu Ser Leu Ala Lys Asn Gly Leu Lys
675 680 685

Ser Phe Ile Trp Glu Lys Leu Arg Tyr Leu Lys Asn Leu Glu Thr Leu
690 695 700

Asp Leu Ser His Asn Gln Leu Thr Thr Val Pro Glu Arg Leu Ser Asn
705 710 715 720

Cys Ser Arg Ser Leu Lys Asn Leu Ile Leu Lys Asn Asn Gln Ile Arg
725 730 735

Ser Leu Thr Lys Tyr Phe Leu Gln Asp Ala Phe Gln Leu Arg Tyr Leu
740 745 750

Asp Leu Ser Ser Asn Lys Ile Gln Met Ile Gln Lys Thr Ser Phe Pro
755 760 765

Glu Asn Val Leu Asn Asn Leu Lys Met Leu Leu Leu His His Asn Arg
770 775 780

Phe Leu Cys Thr Cys Asp Ala Val Trp Phe Val Trp Trp Val Asn His
785 790 795 800

Thr Glu Val Thr Ile Pro Tyr Leu Ala Thr Asp Val Thr Cys Val Gly
805 810 815

Pro Gly Ala His Lys Gly Gln Ser Val Ile Ser Leu Asp Leu Tyr Thr
820 825 830

Cys Glu Leu Asp Leu Thr Asn Leu Ile Leu Phe Ser Leu Ser Ile Ser

835 840 845

Val Ser Leu Phe Leu Met Val Met Met Thr Ala Ser His Leu Tyr Phe
850 855 860

Trp Asp Val Trp Tyr Ile Tyr His Phe Cys Lys Ala Lys Ile Lys Gly
865 870 875 880

Tyr Gln Arg Leu Ile Ser Pro Asp Cys Cys Tyr Asp Ala Phe Ile Val
885 890 895

Tyr Asp Thr Lys Asp Pro Ala Val Thr Glu Trp Val Leu Ala Glu Leu
900 905 910

Val Ala Lys Leu Glu Asp Pro Arg Glu Lys His Phe Asn Leu Cys Leu
915 920 925

Glu Glu Arg Asp Trp Leu Pro Gly Gln Pro Val Leu Glu Asn Leu Ser
930 935 940

Gln Ser Ile Gln Leu Ser Lys Lys Thr Val Phe Val Met Thr Asp Lys
945 950 955 960

Tyr Ala Lys Thr Glu Asn Phe Lys Ile Ala Phe Tyr Leu Ser His Gln
965 970 975

Arg Leu Met Asp Glu Lys Val Asp Val Ile Ile Leu Ile Phe Leu Glu
980 985 990

Lys Pro Phe Gln Lys Ser Lys Phe Leu Gln Leu Arg Lys Arg Leu Cys
995 1000 1005

Gly Ser Ser Val Leu Glu Trp Pro Thr Asn Pro Gln Ala His Pro
1010 1015 1020

Tyr Phe Trp Gln Cys Leu Lys Asn Ala Leu Ala Thr Asp Asn His
1025 1030 1035

Val Ala Tyr Ser Gln Val Phe Lys Glu Thr Val
1040 1045

<210> SEQ ID NO: 86

<211> Longitud: 1797
<212> Tipo: ADN
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Secuencia de nucleótidos del gen Unc93B1 humano D34A mutante-HA×2

<400> Secuencia: 86
atggaggtgg agcctccgct ctaccctgtg gccggggccg cgggtcctca aggggatgaa 60

gaccggcacg gagttcctga tgggccagag gctcccttgg ccgaactcgt gggtgcgtac 120

cccaactaca atgaggagga ggaagagcgc cgctactacc gccgcaagcg cctcggagtg 180

gtcaagaacg tgctggcggc cagcacgggt gtcaccctta cttacggcgt ctacctgggc 240

ctcctgcaga tgcaactgat cctgcactat gatgagacct acagagaggt gaagtatggc 300

aacatggggc tgccggacat cgatagcaag atgctgatgg gtatcaacgt gacgcctatc 360

gctgccctgc tctacacacc tgtgctcatc aggtttttg gtaccaagtg gatgatgttc 420

ttggctgtgg gcatctatgc cctctttgtc tctaccaact actgggaacg ctactacacg 480

ctggtgccct ctgctgtggc tctgggcatg gccattgtgc ctctgtgggc ctccatgggc 540

aactatatca ccaggatgtc ccagaagtac tatgaatact cccactacaa ggagcaagat 600

gagcagggac ctcagcagcg cccaccacga ggttcccacg caccctatct cctggttttc 660

caggccatct tctatagctt cttccacttg agcttcgcgt gtgcccagct gcccatgatt 720

tacttcctca acaactacct gtatgacctg aaccacacac tgatcaacgt gcagagctgc 780

ggtactaaga gccaaggcat tctgaatggc ttcaacaaga cggtccttcg gacgctgccg 840

cgcagcaaaa accttattgt tgtagagagc gtgctcatgg cggtggcctt cttggccatg 900

ctgatggtgc tgggcctgtg tggagccgct taccggccca cggaagagat cgacctgcgc 960

agcgtgggct ggggcaacat cttccagctg cccttcaaac acgtgcgtga ctttcgctta 1020

cgccatctgg tgcccttctt tatctacagt ggctttgagg tgctctttgc ctgcactggt 1080

tttgccctgg gctacggcgt gtgctccatg gggctggagc gactggcata cctgctcata 1140

gcttacagcc tgggtgcctc agcctcctcg gttctggggc tgctgggact gtggctgcct 1200

cgctctgtcc cgctcgtggc tggggcagga ctgcacctac tgctcaccct tagcctcttt 1260

ttctgggctc ctgctcctcg ggtcctccag cacagttgga tcttttactt cgtggctgcc 1320

ctctggggtg tgggcagcgc cctcaacaag accggactta gcacactcct gggcatccta 1380

tatgaagaca aagagaggca ggacttcatc ttcaccatct atcactggtg gcaggccgtg 1440

gccatctttg ttgtgtacct gggctccagc ttgcccatga aggccaagct ggcagtgttg 1500

ctggtgaccc tggtagcagc agcagcctca tacctgtgga tggagcagaa gttgcagcaa 1560

ggattggtcc cgcggcagcc gcgcattccg aagccacagc acaaagtccg cggctaccgc 1620

tacctggagg aggacaactc ggatgagagt gacatggagg gcgagcaggg tcagggggac 1680

tgcgcagagg acgaagcacc acaggcaggg cccctgggtg cagagccagc tggcccctgc 1740

cgcaagccct gtccctatga acaggctctg ggtggcgatg ggcctgagga gcagtga 1797