

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 913 208**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2016 PCT/IB2016/057275**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093942**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2016 E 16810068 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.02.2022 EP 3383907**

54 Título: **Tratamientos de combinación y usos y métodos de los mismos**

30 Prioridad:

01.12.2015 US 201562261481 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.06.2022

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
BrentfordMiddlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**MAYES, PATRICK A.;
SEESTALLER-WEHR, LAURA M.;
TSVETKOV, LYUBEN;
YANAMANDRA, NIRANJAN y
YANG, JINGSONG**

74 Agente/Representante:

ARIZTI ACHA, Monica

ES 2 913 208 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamientos de combinación y usos y métodos de los mismos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a combinaciones que comprenden anticuerpos anti-BCMA, incluyendo anticuerpos monoclonales contra BCMA humana en combinación con agentes inmunomoduladores tales como anticuerpos anti-PD-1. Además, la invención se refiere al uso de las combinaciones en el tratamiento del cáncer en un mamífero tal como un ser humano.

Antecedentes de la invención

El tratamiento eficaz de los trastornos hiperproliferativos, incluido el cáncer, es un objetivo continuo en el campo de la oncología. En general, el cáncer es el resultado de la desregulación de los procesos normales que controlan la división celular, la diferenciación y la muerte celular apoptótica y se caracteriza por la proliferación de células malignas que tienen el potencial de crecimiento ilimitado, expansión local y metástasis sistémica. La desregulación de los procesos normales incluye anomalías en las vías de transducción de señales y respuesta a factores que difieren de los que se encuentran en las células normales.

Las inmunoterapias son un enfoque para tratar los trastornos hiperproliferativos. Un obstáculo importante que los científicos y los médicos han encontrado en la creación de varios tipos de inmunoterapias contra el cáncer ha sido romper la tolerancia al antígeno propio (cáncer) para montar una respuesta antitumoral potente que dé lugar a la regresión tumoral. A diferencia de la creación tradicional de agentes de moléculas grandes y pequeñas que se dirigen al tumor, las inmunoterapias contra el cáncer se dirigen a las células del sistema inmunitario que tienen el potencial de generar un grupo de células efectoras de memoria para inducir efectos más duraderos y minimizar las recidivas.

BCMA (CD269 o TNFRSF17) es un miembro de la superfamilia de receptores de TNF. Es un receptor de membrana integral no glucosilado para los ligandos BAFF y APRIL. Los ligandos de BCMA también pueden unirse a receptores adicionales: TACI (por sus siglas en inglés, activador transmembrana y modulador de calcio e interactor de ligando de ciclofilina), que se une a APRIL y BAFF; así como BAFF-R (receptor de BAFF o BR3), que muestra una afinidad restringida pero alta para BAFF. En conjunto, estos receptores y sus ligandos correspondientes regulan diferentes formas de inmunidad humoral, homeostasis y desarrollo de linfocitos B.

La expresión de BCMA generalmente se restringe al linaje de linfocitos B y se informa que aumenta en la diferenciación de linfocitos B terminales. BCMA se expresa por blastocitos de plasma humano, células plasmáticas de las amígdalas, bazo y médula ósea, pero también por los linfocitos B de memoria de las amígdalas y por los linfocitos B del centro germinal, que tienen un fenotipo TACI-BAFFR bajo (Darce et al, 2007). BCMA está prácticamente ausente en los linfocitos B vírgenes y de memoria (Novak *et al.*, 2004a and b). El antígeno BCMA se expresa en la superficie celular, por lo que es accesible al anticuerpo, pero también se expresa en el Golgi. Como sugiere su perfil de expresión, la señalización de BCMA, normalmente relacionada con la supervivencia y proliferación de los linfocitos B, es importante en las últimas etapas de diferenciación de linfocitos B, así como en la supervivencia de células plasmáticas de médula ósea de larga vida (O'Connor *et al.*, 2004) y plasmablastos (Avery *et al.*, 2003). Asimismo, como BCMA se une a APRIL con alta afinidad, se sugiere que el eje de señalización BCMA-APRIL predomina en las últimas etapas de la diferenciación de linfocitos B, siendo quizás la interacción fisiológicamente más relevante.

Las proteínas de unión a antígeno y los anticuerpos que se unen a BCMA y modulan la señalización se conocen en la técnica y se divulgan como inmunoterapia, por ejemplo para cáncer, documento NCT02064387: A Phase I Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Other Advanced Hematologic Malignancies Exp", ClinicalTrials.gov Archive, 13/11/2015, páginas 1-6, XP055340655.

La unión de los ligandos de PD-1, PD-L1 y PD-L2, al receptor PD-1 que se encuentra en los linfocitos T, inhibe la proliferación de linfocitos T y la producción de citocinas. El aumento de los ligandos de PD-1 se produce en algunos tumores y la señalización a través de esta vía puede contribuir a la inhibición de la vigilancia inmunitaria activa de los linfocitos T de los tumores. Las proteínas de unión a antígeno y los anticuerpos que se unen al receptor PD-1 y bloquean su interacción con PD-L1 y PD-L2 pueden liberar la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral.

Potenciar la función de los linfocitos T antitumorales e inducir la proliferación de linfocitos T es un enfoque nuevo y poderoso para el tratamiento del cáncer. Actualmente se comercializan tres anticuerpos de oncología inmunológica (p. ej., inmunomoduladores). Se cree que el anti-CTLA-4 (YER-VOY@/ipilimumab) aumenta las respuestas inmunitarias en el punto de cebado de los linfocitos T y se cree que los anticuerpos anti-PD-1 (OPDIVO@/nivolumab y KEYTRUDA@/pembrolizumab) actúan en el microambiente tumoral local, aliviando un punto de control inhibitor en los

linfocitos T específicos del tumor que ya se han cebado y activado.

OX40 (p. ej., OX40 humano (hOX40) o hOX40R) es un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral que se expresa, entre otras células, en linfocitos T CD4 y CD8 activados. Una de sus funciones está en la diferenciación y supervivencia a largo plazo de estas células. El ligando para OX40 (OX40L) se expresa por células presentadoras de antígeno activadas.

Se divulga un ADC anti BCMA en combinación con otros agentes en Ryan *et al.* Molecular Cancer therapeutics, vol. 6, n.º 11, 01/11/2007, páginas 3009-3018 y en particular en combinación con el tratamiento de referencia: Melero *et al.*: "Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer", Nature Reviews, Cancer, vol. 15, n.º 8, 24/07/2015, páginas 457-472 o con lenolidamida Tai Yu-Tzu et al: BLOOD, vol. 123, n.º 20, 25/02/2014, páginas 3128-3138 *sin embargo, aunque* ha habido muchos avances recientes en el tratamiento del cáncer, sigue existiendo la necesidad de encontrar un tratamiento más eficaz y/o mejorado de un individuo que padece los efectos del cáncer. Las combinaciones y métodos del presente documento que se relacionan con la combinación de enfoques terapéuticos para mejorar la inmunidad antitumoral abordan esta necesidad.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD1, en donde el anticuerpo que se une a BCMA se conjuga con un agente citotóxico como inmunoconjugado.

La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

También se divulgan combinaciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a una diana inmunomoduladora. Los ejemplos de dianas inmunomoduladoras incluyen PD-1 y OX40.

En otra realización de la invención, los anticuerpos que se unen a BCMA se conjugan con un agente citotóxico como inmunoconjugado (por ejemplo, un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés)). El agente citotóxico incluye MMAE o MMAF y el agente citotóxico puede conjugarse con los anticuerpos que se unen a BCMA a través de un enlazador como citrulina-valina o maleimidocaproilo.

En una realización, el anticuerpo que se une a BCMA es un antagonista. En otra realización, el anticuerpo que se une a BCMA es un anticuerpo monoclonal IgG1.

En una realización, el anticuerpo que se une a BCMA es un anticuerpo que comprende la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 3, la variante N99D de la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, o variantes de las mismas. En otra realización, el anticuerpo que se une a BCMA es un anticuerpo que comprende la CDR H1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 3 o la variante N99D de la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 y variantes de las mismas. En otra realización más, el anticuerpo que se une a BCMA es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 23 y una región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 31.

La presente invención proporciona combinaciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1.

En una realización, el anticuerpo que se une a PD-1 es un antagonista. En otra realización, el anticuerpo que se une a PD-1 es un anticuerpo monoclonal IgG4.

En una realización, el anticuerpo que se une a PD-1 comprende la CDR H1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, y variantes de las mismas. En otra realización más, el anticuerpo que se une a PD-1 comprende una región variable de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 207 y una región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 208.

En otra realización más, el anticuerpo que se une a PD-1 es pembrolizumab, nivolumab, o un anticuerpo que comprende el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de homología de secuencia con pembrolizumab o nivolumab.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden las combinaciones de la presente invención.

También se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un mamífero (tal como un ser humano) que lo necesite, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende una cantidad

terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un anticuerpo que se une a PD1. En una realización, el cáncer es mieloma múltiple (MM) o leucemia de linfocitos B del linfoma no Hodgkiniano (NHL, por sus siglas en inglés). En una realización, los anticuerpos que se unen a BCMA y el antígeno que se une a PD-1 se administran al mismo tiempo o secuencialmente. Los métodos prevén la administración sistémica (por ejemplo, intravenosa) o intratumoral de las combinaciones.

En el presente documento se proporciona el uso de las combinaciones descritas en el presente documento en el tratamiento del cáncer.

Se contempla el uso de las combinaciones descritas en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

De manera adecuada, se proporcionan kits que comprenden las composiciones farmacéuticas de la invención junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. El ADC de BCMA induce la muerte celular inmunogénica en líneas de células cancerosas que expresan BCMA

Figura 1A) Esquema que muestra la muerte celular inmunogénica (ICD, por sus siglas en inglés) en líneas de células cancerosas que expresan BCMA. ICD es un tipo especial de apoptosis con frecuencia asociado con la liberación celular de ATP y HMGB1 y la exposición de CRT en la membrana celular. ICD induce una respuesta inmune a través de la participación del proceso de presentación de antígenos por parte de las células dendríticas (DC, por sus siglas en inglés).

Figura 1B) aBCMA-MMAF induce ATP, CRT y HMGB1 en la línea celular MM BCMA+. Las líneas celulares analizadas se trataron con conjugado de anticuerpo y fármaco anti-BCMA-MMAF o mitoxantrona durante 48 horas y después se evaluaron: 1) la pérdida en el número de células mediante citometría de flujo automatizada, 2) la exposición a calreticulina (CRT) se marcó con un anticuerpo policlonal anti-CRT y se evaluó mediante citometría de flujo, 3) el contenido de HMGB1 en el sobrenadante celular se evaluó mediante ELISA y la posterior evaluación de la absorbancia, y 4) se evaluó el ATP en el sobrenadante celular mediante evaluación de luminiscencia posterior. Anti-BCMA-MMAF indujo liberación de ATP, liberación de HMGB1 y exposición a CRT solo en NCI-H929, una línea celular MM BCMA positiva.

Figura 2: Inducción de la activación de la maduración de células dendríticas a través de la inducción de muerte celular inmunogénica

Figura 2A) La expresión en la superficie celular de CD83 aumentó en las células dendríticas HLA-DR+ de tres donantes sanos después de un cocultivo de 24 horas con células de mieloma múltiple NCI-H929 tratadas con ADC de BCMA.

Figura 2B) La expresión en la superficie celular de CD40 aumentó en las células dendríticas CD11c+ de tres donantes sanos después de un cocultivo de 24 horas con células de mieloma múltiple NCI-H929 tratadas con ADC de BCMA. La expresión del marcador se midió en (a) células dendríticas no tratadas (sin ADC de BCMA) solas y (b-f) células dendríticas que se cultivaron conjuntamente con (b) células NCI-H929 sin tratar (sin ADC de BCMA), (c) control de IgG (10 µg/ml), (d) células NCI-H929 tratadas con 0,1, (e) 1 y (f) 10 µg/ml de ADC de BCMA (48 horas). (g) se incluyó un tratamiento de células dendríticas con 3 µg/ml de lipopolisacárido (LPS) como control positivo. Eje X: logaritmo de la intensidad de fluorescencia media (MFI, por sus siglas en inglés). La línea vertical representa la MFI del control de IgG.

Figura 3. Supresión de la producción de IL-10 tanto de las células NCI-H929 como del sistema de cocultivo con células NCI-H929 tratadas con ADC de BCMA y células dendríticas inmaduras

FIGURA 3A y 3B. La IL-10 disminuyó en los sobrenadantes de células dendríticas cocultivadas de dos donantes humanos sanos y células de mieloma múltiple NCI-H929 tratadas con ADC de BCMA. La IL-10 se midió en (a) células dendríticas no tratadas (sin ADC de BCMA) solas y (b-f) células dendríticas que se cultivaron conjuntamente con (b) células NCI-H929 sin tratar (sin ADC de BCMA), (c) control de IgG (10 µg/ml), (d) células NCI-H929 tratadas con 0,1, (e) 1 y (f) 10 µg/ml de ADC de BCMA (48 horas). (g) se incluye un tratamiento de células dendríticas con 3 µg/ml de lipopolisacárido (LPS) como control positivo.

Figura 3C. La IL-10 disminuyó con el tratamiento con ADC de BCMA en sobrenadantes de células de mieloma múltiple NCI-H929 cultivadas solas. IL-10 se midió en células de mieloma múltiple NCI-H929 sin tratar (a), control de IgG (b), células de mieloma múltiple NCI-H929 tratadas con 0,1 (c), 1 (d), y 10 µg/ml de ADC de BCMA (e) (48 horas).

Figura 4: Efecto de ADC de BCMA en linfocitos T humanos

- Figura 4A)** La diferencia porcentual (%) promedio (Avg) y el coeficiente de variación (CV) para el porcentaje (%) y MFI de marcadores en células CD4 en PBMC después de la estimulación con anti-CD3/anti-CD28 en presencia de ADC de BCMA durante 24 y 72 horas;
- 5 **Figura 4B)** La diferencia porcentual (%) promedio (Avg) y el coeficiente de variación (CV) para el porcentaje (%) y MFI de marcadores en células CD8 en PBMC después de la estimulación con anti-CD3/anti-CD28 en presencia de ADC de BCMA durante 24 y 72 horas;
- Figura 4C)** La diferencia porcentual (%) promedio (Avg) y el coeficiente de variación (CV) para el porcentaje (%) de células CD4 y CD8 que expresan IFN γ e IL-4 en PBMC con estimulación con anti-CD3/anti-CD28 en presencia de ADC de BCMA durante 48 y 72 horas;
- 10 **Figura 4D)** Efecto de ADC de BCMA sobre la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+. Linfocitos T CD4+ y CD8+ estimulados con anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28 en presencia o ausencia de varias concentraciones de ADC de BCMA. Después de 96 horas, se analizó la proliferación celular mediante citometría de flujo. Los datos representan la media \pm DE de 3 donantes diferentes. ADC de BCMA no parece tener efectos directos sobre los linfocitos T humanos.
- 15

Figura 5: Gráficos que demuestran el efecto de la combinación de un anticuerpo anti-BCMA y un anticuerpo anti-OX40 sobre el volumen tumoral (figura 5A) y la tasa de supervivencia (figura 5B) en ratones EL4-Luc2-hBCMA.

- 20 **Figura 6:** Gráficos que demuestran el efecto de la combinación de un anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF y un anticuerpo anti-PD-1 sobre el volumen del tumor en ratones EL4-Luc2-hBCMA.

- Figura 7:** Gráficos que demuestran el efecto de la combinación de un anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF y un anticuerpo anti-PD-1 sobre el volumen del tumor en ratones EL4-Luc2-hBCMA.
- 25

Descripción detallada de la invención

COMBINACIONES

- 30 La presente invención proporciona una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD1, en donde el anticuerpo que se une a BCMA se conjuga con un agente citotóxico como inmunoconjugado.

PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE SE UNEN A BCMA

- 35 En una realización, se proporcionan anticuerpos o fragmentos de los mismos que se unen específicamente a BCMA, por ejemplo, que se unen específicamente a BCMA humana (hBCMA). En otra realización, los anticuerpos que se unen a BCMA inhiben la unión de BAFF y/o APRIL al receptor de BCMA.

- 40 En una realización adicional, los anticuerpos o fragmentos de los mismos tienen la capacidad de unirse a Fc γ R1IIIA y mediar en las funciones efectoras mediadas por Fc γ R1IIIA, o tienen una función efectora mediada por Fc γ R1IIIA potenciada. En una realización de la invención, tal como se proporciona en el presente documento, los anticuerpos son capaces de internalizarse. En una realización específica de la invención como se proporciona en el presente documento, los anticuerpos que se describen en el presente documento son capaces de internalizarse a una velocidad rápida. Por ejemplo, los anticuerpos se internalizan en menos de 12 horas, o en menos de 6 horas, o en menos de 120 minutos. En una realización, los anticuerpos se internalizan en menos de 30 minutos, por ejemplo, en 15 minutos. La internalización de los anticuerpos se puede medir utilizando técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo mediante microscopía confocal para visualizar el BCMA unido a su receptor y colocalizado con vesículas intracelulares (endosomas y lisosomas) o presente en el citoplasma o, como alternativa, mediante citometría de flujo para detectar la variación a lo largo del tiempo de la presencia de BCMA en la superficie celular con desaparición de BCMA que indica internalización.
- 45
- 50

- En una realización adicional, los anticuerpos de la presente invención tienen una función efectora, por ejemplo, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés), por ejemplo, los anticuerpos tienen una función efectora de ADCC potenciada.
- 55

- En otra realización, los anticuerpos se conjugan con un fármaco que es un agente citotóxico para formar un inmunoconjugado (por ejemplo, un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC)). En una realización de este tipo, el agente citotóxico es auristatina. En otra realización más, el agente citotóxico es monometil auristatina E (MMAE) o monometil auristatina F (MMAF). En una realización, el inmunoconjugado también se potencia con ADCC.
- 60

En una realización, el agente citotóxico se conjuga con los anticuerpos que se unen a BCMA a través de un enlazador, tal como valina-citrulina (VC) o maleimidocaproílo (mc).

En una realización de este tipo, el inmunoc conjugado puede provocar la muerte celular inmunogénica.

En una realización de la invención, se proporcionan anticuerpos según la invención como se describe en el presente documento que se unen a BCMA no unido a la membrana, por ejemplo al BCMA en suero.

5

En otro ejemplo, el anticuerpo que se unen a BCMA es un antagonista que bloquea la unión de BCMA con un ligando de BCMA tal como BAFF o APRIL.

10

En una realización, los anticuerpos que se unen a BCMA contienen un dominio similar a inmunoglobulina o un fragmento del mismo. En otra realización, los anticuerpos que se unen a BCMA son anticuerpos monoclonales, por ejemplo IgG, IgM, IgA, IgD o IgE, subclases de los mismos, o variantes modificadas de los mismos. En otra realización más, los anticuerpos que se unen a BCMA son anticuerpos IgG.

15

En una realización de la invención, se proporcionan anticuerpos como se describe en el presente documento, en donde los anticuerpos comprenden la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 3, la variante N99D de la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, o variantes de las mismas. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región CDRH3 que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 3 o SEQ. ID. NO: 200.

20

En una realización adicional de la invención, se proporcionan anticuerpos como se describe en el presente documento, en donde los anticuerpos comprenden además una o más de: CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5 y/o CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 y/o variantes de las mismas.

25

En una realización de la invención, se proporcionan anticuerpos como se describe en el presente documento, en donde los anticuerpos comprenden la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 184 o una variante de la SEQ. ID. NO: 184.

30

En una realización adicional de la invención, se proporcionan anticuerpos como se describe en el presente documento, en donde los anticuerpos comprenden además una o más de: CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 182, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 183, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 185, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 186 y/o CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 187 y/o variantes de las mismas.

35

En una realización adicional más, los anticuerpos comprenden la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, la variante N99D de la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5 y CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6. En otra realización, los anticuerpos comprenden regiones CDR que comprenden secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 1, SEQ. ID. NO: 2, SEQ. ID. NO: 200, SEQ. ID. NO: 4, SEQ. ID. NO: 5 y SEQ. ID. NO: 6.

40

En una realización adicional, los anticuerpos comprenden la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 3, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5 y CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6. En otra realización, los anticuerpos comprenden regiones CDR que comprenden secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 1, SEQ. ID. NO: 2, SEQ. ID. NO: 3, SEQ. ID. NO: 4, SEQ. ID. NO: 5 y SEQ. ID. NO: 6.

45

50

En una realización adicional más, los anticuerpos comprenden la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 184, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 183, CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 182, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 185, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 186 y CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 187.

55

Los anticuerpos de la presente invención proceden del anticuerpo murino que tiene las regiones variables como se describe en la SEQ. ID. NO: 7 y SEQ. ID. NO: 9 o equivalentes no murinos del mismo, tal como variantes de rata, humanas, quiméricas o humanizadas del mismo, por ejemplo, proceden del anticuerpo que tiene las secuencias variables de cadena pesada como se describe en la SEQ. ID. NO: 11, SEQ. ID. NO: 13, SEQ. ID. NO: 15, SEQ. ID. NO: 17, SEQ. ID. NO: 19, SEQ. ID. NO: 21, SEQ. ID. NO: 23, SEQ. ID. NO: 25, SEQ. ID. NO: 27 y SEQ. ID. NO: 29 y/o las secuencias variables de cadena ligera como se describe en las SEQ. ID. NO: 31, SEQ. ID. NO: 33 y/o SEQ. ID. NO: 35.

60

En otra realización, los anticuerpos de la presente invención proceden de un anticuerpo que tiene la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 116 o SEQ ID NO: 118 y/o las secuencias de cadena ligera variable como se describe en la SEQ ID NO: 120, o SEQ ID NO: 122. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se

expone en la SEQ. ID. NO: 116 o SEQ ID NO: 118 y/o una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 120, o SEQ. ID. NO: 122.

5 En otra realización, los anticuerpos de la presente invención proceden de un anticuerpo que tiene las secuencias de región variable de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 140 y/o las secuencias de región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 144. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 140
10 y/o una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 144.

15 En una realización de la invención, se proporcionan anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada aislada seleccionada de una cualquiera de las siguientes: SEQ. ID. NO: 11, SEQ. ID. NO: 13, SEQ. ID. NO: 15, SEQ. ID. NO: 17, SEQ. ID. NO: 19, SEQ. ID. NO: 21, SEQ. ID. NO: 23, SEQ. ID. NO: 25, SEQ. ID. NO: 27, SEQ. ID. NO: 29, SEQ. ID. NO: 116 o SEQ. ID. NO: 118.

20 En otra realización de la invención, se proporcionan anticuerpos que comprenden una región variable de cadena ligera aislada seleccionada de una cualquiera de las siguientes: SEQ. ID. NO: 31, SEQ. ID. NO: 33 o SEQ. ID. NO: 35, SEQ. ID. NO: 120 o SEQ. ID. NO: 122.

25 En una realización adicional de la invención, se proporcionan anticuerpos que comprenden una región variable de cadena pesada aislada seleccionada de una cualquiera de las siguientes: SEQ. ID. NO: 11, SEQ. ID. NO: 13, SEQ. ID. NO: 15, SEQ. ID. NO: 17, SEQ. ID. NO: 19, SEQ. ID. NO: 21, SEQ. ID. NO: 23, SEQ. ID. NO: 25, SEQ. ID. NO: 27 y SEQ. ID. NO: 29 y una región variable de cadena ligera aislada seleccionada de una cualquiera de las siguientes: SEQ. ID. NO: 31, SEQ. ID. NO: 33 y/o SEQ. ID. NO: 35.

30 En una realización, los anticuerpos de la presente invención comprenden una región variable de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 23 y una región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 31. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 23 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %
35 de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 31.

40 En una realización, los anticuerpos de la presente invención comprenden una región variable de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 27 y una región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 31. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %
45 de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 31.

50 En una realización, los anticuerpos de la presente invención comprenden una región variable de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 29 y una región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 31. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 29 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %
55 de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 31.

60 En una realización, los anticuerpos de la presente invención comprenden una región variable de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 116 y una región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 120. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 116 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %
65 de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 120.

En una realización, los anticuerpos de la presente invención comprenden una región variable de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 118 y una región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 122. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia

- de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 118 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 122.
- 5 En una realización, el inmunocombinado es GSK2857916. Tai, Blood, 123(2):3128-38 (2014). GSK2857916 comprende un anticuerpo anti-BCMA conjugado con monometil auristatina F (MMAF) a través de un enlazador de maleimidocaproilo (mc). GSK2857916 procede del clon J6M0 y comprende las secuencias de aminoácidos de la SEQ. ID. NO: 55, SEQ. ID. NO: 63, SEQ. ID. NO: 23, SEQ. ID. NO: 31, SEQ. ID. NO: 1, SEQ. ID. NO: 2, SEQ. ID. NO: 200, SEQ. ID. NO: 4, SEQ. ID. NO: 5 y SEQ. ID. NO: 6.
- 10 En una realización, se proporciona un polinucleótido que codifica una región variable de cadena pesada aislada de la SEQ. ID. NO: 12, o SEQ. ID. NO: 14, o SEQ. ID. NO: 16, o SEQ. ID. NO: 18, o SEQ. ID. NO: 20, o SEQ. ID. NO: 22, o SEQ. ID. NO: 24, o SEQ. ID. NO: 26, o SEQ. ID. NO: 28, o SEQ. ID. NO: 30 o SEQ. ID. NO: 117 o SEQ. ID. NO: 119 o SEQ. ID. NO: 141.
- 15 En una realización, se proporciona un polinucleótido que codifica una región variable de cadena ligera aislada de la SEQ. ID. NO: 32, o SEQ. ID. NO: 34, o SEQ. ID. NO: 36 o SEQ. ID. NO: 121 o SEQ. ID. NO: 123 o SEQ. ID. NO: 145.
- 20 En una realización adicional, se proporciona un polinucleótido que codifica una región variable de cadena pesada aislada de la SEQ. ID. NO: 24, o SEQ. ID. NO: 28 o SEQ. ID. NO: 30 y un polinucleótido que codifica una región variable de cadena ligera aislada de la SEQ. ID. NO: 32, o SEQ. ID. NO: 34.
- 25 En una realización adicional más, se proporciona un polinucleótido que codifica una región variable de cadena pesada aislada de la SEQ. ID. NO: 24 y un polinucleótido que codifica una región variable de cadena ligera aislada de la SEQ. ID. NO: 32.
- 30 En una realización adicional más, se proporciona un polinucleótido que codifica una región variable de cadena pesada aislada de la SEQ. ID. NO: 117 y un polinucleótido que codifica una región variable de cadena ligera aislada de la SEQ. ID. NO: 121.
- 35 En una realización adicional más, se proporciona un polinucleótido que codifica una región variable de cadena pesada aislada de la SEQ. ID. NO: 119 y un polinucleótido que codifica una región variable de cadena ligera aislada de la SEQ. ID. NO: 123.
- 40 En una realización adicional más, se proporciona un polinucleótido que codifica una región variable de cadena pesada aislada de la SEQ. ID. NO: 141 y un polinucleótido que codifica una región variable de cadena ligera aislada de la SEQ. ID. NO: 145.
- 45 En una realización adicional, los anticuerpos pueden comprender una cualquiera de las regiones variables de cadena pesada como se describe en el presente documento en combinación con una cualquiera de las regiones variables de cadena ligera como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, los anticuerpos pueden unirse (por ejemplo, y antagonizar) a BCMA, p. ej., BCMA humana.
- 50 En una realización, los anticuerpos comprenden una o más CDR según la invención descrita en el presente documento, o una o ambas de la región variable de cadena pesada o la región variable de cadena ligera según la invención descritas en el presente documento. En una realización, los anticuerpos se unen a BCMA de primate. En una realización de este tipo, los anticuerpos se unen adicionalmente a BCMA de primates no humanos, por ejemplo, BCMA de mono macaco cynomolgus.
- 55 En otra realización, los anticuerpos se seleccionan del grupo que consiste en un dAb, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, diacuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, minianticuerpo y un minicuerpo.
- En una realización de la presente invención, los anticuerpos son anticuerpos humanizados o quiméricos, en una realización adicional, el anticuerpo está humanizado.
- 60 En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
- En una realización de la presente invención, se proporciona un anticuerpo con la secuencia de cadena pesada como se expone en la SEQ. ID. NO: 55 o SEQ. ID. NO: 59 o SEQ. ID. NO: 61.
- En una realización de la presente invención, se proporciona un anticuerpo con la secuencia de cadena ligera como se expone en la SEQ. ID. NO: 63 o SEQ. ID. NO: 65.
- En otra realización de la invención, se proporciona un anticuerpo con la secuencia de cadena pesada de la SEQ. ID.

NO: 55 y una secuencia de cadena ligera como se establece en la SEQ. ID. NO: 63. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 55 y una región de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 63.

En una realización, se proporciona una proteína de unión a antígeno o un fragmento de la misma que compite con una proteína de unión a antígeno de la invención como se describe en el presente documento. Por lo tanto, en una realización de este tipo se proporciona una proteína de unión a antígeno que compite con una proteína de unión a antígeno que comprende la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 23 y la región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 31.

La competencia entre los anticuerpos de la presente invención y un anticuerpo de referencia puede determinarse mediante FMAT, Biacore o ELISA de competencia. En una realización, el ensayo de competencia lo lleva a cabo Biacore. Hay varias razones posibles para esta competencia: las dos proteínas pueden unirse a los mismos epítopos o solapantes, puede haber una inhibición estérica de la unión, o la unión de la primera proteína puede inducir un cambio conformacional en el antígeno que evita o reduce la unión de la segunda proteína.

En otra realización, los anticuerpos se unen a BCMA humana con alta afinidad, por ejemplo, cuando se miden con Biacore, los anticuerpos se unen a BCMA humana con una afinidad de 20 nM o menos o una afinidad de 15 nM o menos o una afinidad de 5 nM o menos o una afinidad de 1000 pM o menos o una afinidad de 500 pM o menos o una afinidad de 400 pM o menos, o 300 pM o menos o por ejemplo aproximadamente 120 pM. En una realización adicional, los anticuerpos se unen a BCMA humana cuando se mide con Biacore entre aproximadamente 100 pM y aproximadamente 500 pM o entre aproximadamente 100 pM y aproximadamente 400 pM, o entre aproximadamente 100 pM y aproximadamente 300 pM. En una realización de la presente invención, los anticuerpos se unen a BCMA con una afinidad de menos de 150 pm.

En una realización de este tipo, esto lo mide Biacore, por ejemplo, como se establece en el ejemplo 4 del documento WO2012163805.

En otra realización, los anticuerpos se unen a BCMA humana y neutralizan la unión de los ligandos BAFF y/o APRIL al receptor de BCMA en un ensayo de neutralización celular en donde los anticuerpos tienen una CI50 de entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 500 nM, o entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 100 nM, o entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 50 nM, o entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 25 nM, o entre aproximadamente 5 nM y aproximadamente 15 nM. En una realización adicional de la presente invención, los anticuerpos se unen a BCMA y neutralizan BCMA en un ensayo de neutralización celular en donde los anticuerpos tienen una CI50 de aproximadamente 10 nM.

En una realización de este tipo, esto se mide mediante un ensayo de neutralización celular, por ejemplo, como se establece en el ejemplo 4,6 del documento WO2012163805.

PROTEÍNAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE SE UNEN A PD-1

En una realización de la invención, como se describe en el presente documento, la combinación comprende anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo) que se unen específicamente a BCMA y anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo) o fragmentos de los mismos que se unen específicamente a PD-1. En un ejemplo, los anticuerpos que se unen a PD-1 se unen específicamente a PD-1 humana (hPD-1). En otro ejemplo, los anticuerpos que se unen a PD-1, es decir, antagonistas que bloquean la unión de PD-1 con un ligando de PD-1 tal como PD-L1 o PD-L2.

En una realización, los anticuerpos que se unen a PD-1 contienen un dominio similar a inmunoglobulina o un fragmento del mismo. En otra realización, el anticuerpo que se une a PD-1 es un anticuerpo monoclonal, por ejemplo IgG, IgM, IgA, IgD o IgE, subclases de los mismos, o variantes modificadas de los mismos. En otra realización más, los anticuerpos que se unen a PD-1 son anticuerpos IgG. En otra realización, los anticuerpos que se unen a PD-1 son anticuerpos IgG4.

En una realización de la invención, se proporciona un anticuerpo como se describe en el presente documento, en donde el anticuerpo comprende la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203 o una variante de la misma. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región CDRH3 que comprende una secuencia de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 203.

En una realización adicional de la invención, se proporciona un anticuerpo como se describe en el presente documento, en donde el anticuerpo comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la

5 SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3: SEQ. ID. NO: 206 y/o variantes de las mismas. En otra realización, los anticuerpos comprenden regiones CDR que comprenden secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 201, SEQ. ID. NO: 202, SEQ. ID. NO: 203, SEQ. ID. NO: 204, SEQ. ID. NO: 205 y SEQ. ID. NO: 206.

En una realización de la invención, se proporciona un anticuerpo como se describe en el presente documento, en donde el anticuerpo comprende la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 213 o una variante de la misma.

10 En una realización adicional de la invención, se proporciona un anticuerpo como se describe en el presente documento, en donde el anticuerpo comprende además una o más de: CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 211, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 212, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 214, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 215 y/o CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 216 o variantes de las mismas.

15 En una realización adicional más, los anticuerpos comprenden la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205 y CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206.

20 En una realización adicional más, los anticuerpos comprenden la CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 213, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 211, CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 212, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 214, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 215 y CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 216.

25 En una realización de la invención, se proporciona un anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena pesada aislado seleccionado de la SEQ. ID. NO: 207 o SEQ. ID. NO: 217. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 207 o SEQ. ID. NO: 217.

30 En otra realización de la invención, se proporciona un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera aislada seleccionada de la SEQ. ID. NO: 208 o SEQ. ID. NO: 218. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 208 o SEQ. ID. NO: 218.

35 En otra realización de la invención, se proporcionan un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada aislada seleccionada de la SEQ. ID. NO: 207 o SEQ. ID. NO: 217 y un dominio variable de cadena ligera aislado seleccionado de la SEQ. ID. NO: 208 o SEQ. ID. NO: 218. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 207 o SEQ. ID. NO: 217 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 208 o SEQ. ID. NO: 218.

45 En una realización, los anticuerpos de la presente invención comprenden una región variable de cadena pesada codificada por la SEQ. ID. NO: 207 y una región variable de cadena ligera codificada por la SEQ. ID. NO: 208. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 207 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 208.

55 En una realización, los anticuerpos de la presente invención comprenden una región variable de cadena pesada codificada por la SEQ. ID. NO: 217 y una región variable de cadena ligera codificada por la SEQ. ID. NO: 218. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 217 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 218.

60 En una combinación contemplada, el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la

- SEQ ID.NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y los anticuerpos que se unen a PD-1 comprenden la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ ID NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, o variantes de las mismas.
- 5 En una realización, se proporciona un polinucleótido que codifica una región variable de cadena pesada aislada de la SEQ. ID. NO: 207. En otra realización, los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que comprende secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 207.
- 10 En una realización, se proporciona un polinucleótido que codifica las regiones CDR de la SEQ. ID. NO: 201, SEQ. ID. NO: 202, SEQ. ID. NO: 203, SEQ. ID. NO: 204, SEQ. ID. NO: 205 y SEQ. ID. NO: 206. En otra realización, los anticuerpos comprenden regiones CDR que comprenden secuencias de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ. ID. NO: 201, SEQ. ID. NO: 202, SEQ. ID. NO: 203, SEQ. ID. NO: 204, SEQ. ID. NO: 205 y SEQ. ID. NO: 206.
- 15 En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende una o más CDR según la invención descritas en el presente documento, o una o ambas regiones variables de cadena pesada o regiones variables de cadena ligera según la invención descritas en el presente documento.
- 20 En otra realización, el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un dAb, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, diacuerpo, triacuerpo, tetracuerpo, minianticuerpo, y un minicuerpo.
- 25 En una realización, los anticuerpos de la presente invención son anticuerpos humanizados o quiméricos, en una realización adicional, el anticuerpo está humanizado.
- En una realización, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
- 30 En una realización de la presente invención, se proporciona un anticuerpo con la secuencia de cadena pesada como se expone en la SEQ. ID. NO: 209.
- En una realización de la presente invención, se proporciona un anticuerpo con la secuencia de cadena ligera como se expone en la SEQ. ID. NO: 210.
- 35 En otra realización de la invención, se proporciona un anticuerpo con la secuencia de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 209 y una secuencia de cadena ligera como se expone en la SEQ ID. NO: 210.
- 40 En una realización, se proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo que compite con los anticuerpos de la invención como se describe en el presente documento. Por lo tanto, en una realización de este tipo se proporciona un anticuerpo que compite con anticuerpos que comprenden la secuencia variable de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 207 y la región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 208.
- 45 Los anticuerpos aislados como se describe en el presente documento se unen a PD-1 humana y pueden unirse a PD-1 humana codificada por el gen Pdc1, o genes o secuencias de ADNc que tienen un 90 por ciento de homología o un 90 por ciento de identidad con los mismos. La secuencia completa del ARNm de hPD-1 se puede encontrar con el número de registro de GenBank U64863. La secuencia de la proteína para la PD-1 humana se puede encontrar en el número de registro de GenBank AAC51773.
- 50 En otra realización, los anticuerpos se unen a la PD-1 humana con alta afinidad, por ejemplo, cuando se mide con Biacore, los anticuerpos se unen a la PD-1 humana con una afinidad de 1 nM o menos. En una realización de la presente invención, los anticuerpos se unen a PD-1 con una afinidad de menos de 100 pm.
- 55 La afinidad de unión de pembrolizumab por PD-1 de cynomolgus se evaluó mediante ELISA, ELISA celular y por biointerferometría lumínica. En estos estudios, se observó que la afinidad de unión de pembrolizumab a PD-1 de cynomolgus y humana estaba en el mismo intervalo, aunque ligeramente inferior para PD-1 de cynomolgus. Mediante análisis cinético, la KD fue 29 pM para PD-1 humana y 118 pM para PD-1 de cynomolgus. Funcionalmente, pembrolizumab bloqueó la unión de ligandos de PD-1 humana a células que expresan PD-1 humana o de cynomolgus con una potencia comparable. Un experto apreciará que cuanto menor sea el valor numérico de KD, más fuerte será la unión. El recíproco de KD (es decir, 1/KD) es la constante de asociación en equilibrio (KA) que tiene unidades M⁻¹.
- 60 Un experto apreciará que cuanto mayor sea el valor numérico de KA, más fuerte será la unión.
- La constante de velocidad de disociación (kd) o "tasa de disociación" describe la estabilidad del complejo, es decir, la fracción de complejos que se descomponen por segundo. Por ejemplo, una kd de 0,01 s⁻¹ equivale al 1 % de los

complejos que se descomponen por segundo. En una realización, la constante de velocidad de disociación (kd) es 1×10^{-3} s⁻¹ o menos, 1×10^{-4} s⁻¹ o menos, 1×10^{-5} s⁻¹ o menos, o 1×10^{-6} s⁻¹ o menos. La kd puede estar entre 1×10^{-5} s⁻¹ y 1×10^{-4} s⁻¹; o entre 1×10^{-4} s⁻¹ y 1×10^{-3} s⁻¹.

5 La competencia entre los anticuerpos de la presente invención y un anticuerpo de referencia puede determinarse mediante FMAT, Biacore o ELISA de competencia. En una realización, el ensayo de competencia lo lleva a cabo Biacore. Hay varias razones posibles para esta competencia: las dos proteínas pueden unirse a los mismos epítopos o solapantes, puede haber una inhibición estérica de la unión, o la unión de la primera proteína puede inducir un cambio conformacional en el antígeno que evita o reduce la unión de la segunda proteína.

10 En una realización de la invención, los anticuerpos contra PD-1 son pembrolizumab, también conocido como KEYTRUDA® o MK3475 y como lambrolizumab. Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral.

15 En modelos de tumor singénico de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral. Pembrolizumab es una inmunoglobulina IgG4 kappa con un peso molecular aproximado de 149 kDa.

20 Pembrolizumab (KEYTRUDA®) es un anticuerpo bloqueante del receptor de muerte programada 1 (PD-1) humano indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico y progresión de la enfermedad después de ipilimumab y, si la mutación BRAF V600 es positiva, un inhibidor de BRAF. La dosis recomendada de pembrolizumab es de 2 mg/kg administrados en infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

25 Pembrolizumab es un polvo estéril, sin conservantes, liofilizado de color blanco a blanquecino en viales de un solo uso. Cada vial se reconstituye y diluye para infusión intravenosa. Cada 2 ml de solución reconstituida contiene 50 mg de pembrolizumab y está formulado en L-histidina (3,1 mg), polisorbato-80 (0,4 mg), sacarosa (140 mg). Puede contener ácido clorhídrico/hidróxido de sodio para ajustar el pH a 5,5.

30 Se describe pembrolizumab, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos n.º 8.354.509 y 8.900.587.

Pembrolizumab se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico y progresión de la enfermedad después de ipilimumab y, si la mutación BRAF V600 es positiva, un inhibidor de BRAF.

35 En una realización, la combinación comprende pembrolizumab y GSK2857916.

40 Como otro ejemplo, se puede usar un anticuerpo anti-BCMA en combinación con nivolumab (OPDIVO®). Nivolumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G4 (IgG4) humana que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, liberando la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por la vía PD-1, incluida la respuesta inmunitaria antitumoral. En modelos de tumor singénico de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 dio como resultado una disminución del crecimiento tumoral.

45 Nivolumab (OPDIVO®) es un anticuerpo bloqueante del receptor de muerte programada 1 (PD-1) indicado para el tratamiento de pacientes con: melanoma irreseccable o metastásico y progresión de la enfermedad después de ipilimumab y, si la mutación BRAF V600 es positiva, un inhibidor de BRAF. Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basándose en la tasa de respuesta del tumor y la durabilidad de la respuesta. La continuación de la aprobación para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación y el cáncer de pulmón no microcítico escamoso metastásico con progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino.

50 La dosis recomendada de nivolumab (OPDIVO®) es de 3 mg/kg administrados en infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

55 La patente de Estados Unidos n.º 8.008.449 ejemplifica siete HuMAb anti-PD-1: 17D8, 2D3, 4H1, 5C4 (también denominado en el presente documento nivolumab o BMS-936558), 4A1, 1,7D3 y 5F4. Véase también la patente de Estados Unidos n.º 8.779.105. Cualquiera de estos anticuerpos, o sus CDR (o una secuencia de aminoácidos con al menos un 90 % (por ejemplo, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99 %) de identidad con cualquiera de estas secuencias de aminoácidos), puede usarse en las composiciones y métodos descritos en el presente documento.

60 **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO**

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que incluyen las combinaciones descritas en el presente documento y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La combinación

de la invención puede comprender dos composiciones farmacéuticas, una que comprende anticuerpos anti-BCMA o fragmentos, y la otra que comprende anticuerpos anti-PD-1 o fragmentos de los mismos, teniendo cada uno de ellos los mismos o diferentes vehículos, diluyentes o excipientes. El uno o más vehículos, uno o más diluyentes o uno o más excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, susceptibles de formulación farmacéutica, y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

Los componentes de la combinación de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos componentes pueden administrarse secuencialmente en cualquier orden y por diferentes vías; los componentes y las composiciones farmacéuticas que los comprenden pueden administrarse simultáneamente.

Cada uno de los componentes de las combinaciones descritas en el presente documento puede fabricarse en el mismo vial/recipiente o en diferentes viales/recipientes. Por ejemplo, en una realización, los anticuerpos que se unen a BCMA se fabrican en el mismo vial/recipiente que los anticuerpos que se unen a PD-1 y todos los componentes de la combinación se administran simultáneamente. En otra realización ilustrativa, los anticuerpos que se unen a BCMA se fabrican en un vial/recipiente diferente como los anticuerpos que se unen a PD-1 y cada uno de los componentes de la combinación se puede administrar simultáneamente, secuencialmente, y con las mismas o diferentes vías de administración.

Según otra realización de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un componente de la combinación de la invención y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los componentes de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada. Para algunos componentes, las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor de la combinación y el cáncer a tratar. También se apreciará que cada uno de los agentes administrados, puede administrarse a través de la misma vía o a través de vías diferentes y que los componentes pueden combinarse entre sí o en composiciones farmacéuticas distintas.

En una realización, uno o más componentes de una combinación de la invención se administran por vía intravenosa. En otra realización, uno o más componentes de una combinación de la invención se administran por vía intratumoral. En otra realización, uno o más componentes de una combinación de la invención se administran sistémicamente, por ejemplo, por vía intravenosa, y uno o más componentes de una combinación de la invención se administran por vía intratumoral. En otra realización, todos los componentes de una combinación de la invención se administran sistémicamente, por ejemplo, por vía intravenosa. En una realización alternativa, todos los componentes de la combinación de la invención se administran por vía intratumoral. En cualquiera de las realizaciones, por ejemplo, en este párrafo, los componentes de la invención se administran como una o más composiciones farmacéuticas.

La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de las combinaciones de la invención (o cantidades terapéuticamente eficaces de cada uno de los componentes de la combinación) es ventajosa frente a los compuestos individuales que las componen en que las combinaciones proporcionan una o más de las siguientes propiedades mejoradas cuando se compara con la administración individual de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que las componen: i) un mayor efecto anticanceroso que el agente individual más activo, ii) actividad anticancerosa sinérgica o altamente sinérgica, iii) un protocolo de dosificación que proporciona una actividad anticancerosa potenciada con un perfil de efectos secundarios reducido, iv) una reducción en el perfil de efectos tóxicos, v) un aumento en la ventana terapéutica o vi) un aumento en la biodisponibilidad de uno o ambos compuestos que las componen.

En una realización, la presente invención proporciona métodos para tratar cáncer, ya como en el tratamiento de trastornos de linfocitos B en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación como se describe en el presente documento. En una realización, el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización, el cáncer es linfoma no Hodgkiniano.

En una realización, se proporcionan métodos para tratar cáncer que comprenden administrar uno cualquiera de los anticuerpos que se unen a BCMA de la presente invención o conjugados de anticuerpo y fármaco de los mismos; y pembrolizumab, o un anticuerpo que comprende un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de homología de secuencia con el mismo.

En una realización, se proporcionan métodos para tratar cáncer que comprenden administrar uno cualquiera de los anticuerpos que se unen a BCMA o inmunocombinados del mismo; y nivolumab, o un anticuerpo que comprende un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de homología de secuencia con el mismo.

En una realización, se proporcionan métodos para tratar cáncer en un ser humano que lo necesite que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende:

5 i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1 que comprenden la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, o variantes de las mismas.

10 En una realización, se proporcionan métodos para tratar cáncer en un ser humano que lo necesite que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende:

15 i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de pembrolizumab o nivolumab.

20 En una realización, se divulgan métodos para tratar cáncer en un ser humano que lo necesite que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende:

25 i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a OX40 que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 219, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 220, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 221, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 222, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 223, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 224, o variantes de las mismas.

30 En una realización, se proporcionan métodos para tratar mieloma múltiple en un ser humano que lo necesite, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende:

35 i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1 que comprenden la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, o variantes de las mismas.

40 En una realización, se proporcionan métodos para tratar linfoma no Hodgkiniano en un ser humano que lo necesite, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende:

45 i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1 que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, o variantes de las mismas.

55 Se proporcionan métodos en donde el tamaño del tumor del cáncer en dicho mamífero se reduce en más de una cantidad aditiva en comparación con el tratamiento con los anticuerpos contra BCMA y los anticuerpos que se unen a los anticuerpos contra PD-1 utilizado como monoterapia. Adecuadamente, la combinación puede ser sinérgica.

60 En una realización, el mamífero tiene una mayor supervivencia cuando se trata con la combinación como se describe en el presente documento en comparación con un mamífero que recibió los anticuerpos contra BCMA o los anticuerpos contra PD-1 como monoterapia. En una realización, los métodos comprenden además administrar al menos un agente antineoplásico al mamífero que lo necesita.

Se contempla el uso en el tratamiento de cáncer, en particular en el tratamiento de trastornos de linfocitos B en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite. En una realización, el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización, el cáncer es linfoma no Hodgkiniano.

- En una realización, se proporciona el uso de las combinaciones descritas en el presente documento para tratar cáncer en donde la combinación comprende cualquiera de los anticuerpos que se unen a BCMA de la presente invención o conjugados de anticuerpo y fármaco del mismo; y pembrolizumab, o un anticuerpo que comprende un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de homología de secuencia con el mismo.
- 5 En una realización, se proporciona el uso de las combinaciones descritas en el presente documento para tratar cáncer en donde la combinación comprende uno cualquiera de los anticuerpos que se unen a BCMA o inmunoconjugados del mismo; y nivolumab, o un anticuerpo que comprende un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de homología de secuencia con el mismo
- 10 En una realización, se proporciona el uso de combinaciones para tratar cáncer en un ser humano que lo necesite, en donde la combinación comprende:
- 15 i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
- 20 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1 que comprenden la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, o variantes de las mismas.
- En una realización, se proporciona el uso de combinaciones para tratar el mieloma múltiple en un ser humano que lo necesite, en donde la combinación comprende:
- 25 i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
- 30 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1 que comprenden la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, o variantes de las mismas.
- En una realización, se proporciona el uso de combinaciones para tratar el linfoma no Hodgkiniano en un ser humano que lo necesite, en donde la combinación comprende:
- 35 i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
- 40 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1 que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, o variantes de las mismas.
- En la presente invención también se proporciona el uso de una combinación de composiciones farmacéuticas de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer tal como en particular en el tratamiento de trastornos de linfocitos B. En una realización, el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización, el cáncer es linfoma no Hodgkiniano.
- 45 En una realización, el uso de una combinación o composiciones farmacéuticas de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer incluye combinaciones que comprenden uno cualquiera de los anticuerpos que se unen a BCMA de la presente invención o conjugados de anticuerpo y fármaco del mismo; y pembrolizumab, o un anticuerpo que comprende un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de homología de secuencia con el mismo.
- 50 En una realización, el uso de una combinación o de composiciones farmacéuticas de esta invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer incluye combinaciones que comprenden uno cualquiera de los anticuerpos que se unen a BCMA o inmunoconjugados de los mismos; y nivolumab, o un anticuerpo que comprende un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de homología de secuencia con el mismo
- 55 En una realización, se contempla el uso de combinaciones en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en donde la combinación comprende:
- 60 i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ.

ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1 que comprenden la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, o variantes de las mismas.

En una realización, se contempla el uso de combinaciones en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del mieloma múltiple, en donde la combinación comprende:

i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunocombinado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1 que comprenden la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, o variantes de las mismas.

En una realización, se contempla el uso de combinaciones en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del linfoma no Hodgkiniano, en donde la combinación comprende:

i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunocombinado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6 o variantes del mismo conjugado con MMAF; y
 ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1 que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 201, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 202, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 203, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 204, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 205, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 206, o variantes de las mismas.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación de la presente invención para tratar cáncer. La presente invención también proporciona un kit de combinación que comprende composiciones farmacéuticas de la invención junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El kit puede incluir opcionalmente instrucciones de uso.

Los trastornos de los linfocitos B se pueden dividir en defectos del desarrollo de los linfocitos B/producción de inmunoglobulinas (inmunodeficiencias) y proliferación excesiva/descontrolada (linfomas, leucemias). Como se usa en el presente documento, el trastorno de linfocitos B se refiere a ambos tipos de enfermedades, y se proporcionan métodos para tratar trastornos de linfocitos B con anticuerpos.

Los ejemplos de cánceres y, en particular, enfermedades mediadas por linfocitos B o células plasmáticas o enfermedades o trastornos mediados por anticuerpos incluyen mieloma múltiple (MM), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), linfoma folicular (FL, por sus siglas en inglés), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés), mieloma múltiple no secretor, mieloma múltiple latente, gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, por sus siglas en inglés), plasmocitoma solitario (óseo, extramedular), linfoma linfoplasmácico (LPL, por sus siglas en inglés), macroglobulinemia de Waldenstrom, leucemia de células plasmáticas, amiloidosis primaria (AL), enfermedad de la cadena pesada, lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), síndrome POEMS/mieloma osteoesclerótico, crioglobulinemia de tipo I y II, enfermedad por depósito de cadenas ligeras, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés), glomerulonefritis aguda, pénfigo y trastornos penfigoides, y epidermolísis ampollosa adquirida; o cualquier leucemia de linfocitos B de linfoma no Hodgkiniano (NHL, por sus siglas en inglés) o linfoma de Hodgkin (HL, por sus siglas en inglés).

En una realización particular, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en mieloma múltiple (MM), leucemia de linfocitos B de linfoma no Hodgkiniano (NHL), linfoma folicular (FL) y linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL).

En una realización de la presente invención, la enfermedad es mieloma múltiple o leucemia de linfocitos B de linfoma no Hodgkiniano (NHL).

En una realización de la presente invención, la enfermedad es mieloma múltiple.

De manera adecuada, la presente invención se refiere a un método para tratar o disminuir la gravedad de un cáncer como se describe en el presente documento.

La combinación de la invención puede utilizarse sola o en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos.

5 Cuando una composición farmacéutica o combinación de la presente invención se administra para el tratamiento del cáncer, el término "administrar" y sus derivados, como se usa en el presente documento, significa administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de una combinación, como se describe en el presente documento, y a un principio o principios activos adicionales, conocidos como útiles en el tratamiento de cáncer, incluida la quimioterapia (por ejemplo, y un agente antineoplásico), tratamiento de radiación y cirugía. La expresión principio o principios activos adicionales, como se usa en el presente documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento contra el cáncer. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran temporalmente muy cerca entre sí. Asimismo, carece de importancia si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía intravenosa y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

15 Normalmente, cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible que se esté tratando puede administrarse con las combinaciones descritas en el presente documento en el tratamiento de cáncer en la presente invención. Se pueden encontrar ejemplos de dichos agentes en *Cancer Principles and Practice of Oncology* por V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer en cuestión. Los agentes antineoplásicos habituales útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotúbulos tales como los diterpenoides y los alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antimitóticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina, y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos de hormonas; inhibidores de las rutas de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no receptora; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular. En el presente documento se proporciona una lista no limitante de agentes antineoplásicos.

30 Los ejemplos de un principio o principios activos adicionales para la administración con las combinaciones descritas en el presente documento son agentes quimioterapéuticos.

35 Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos frente a los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

40 Los diterpenoides, que se obtienen de fuentes naturales, son agentes antineoplásicos específicos de fase que funcionan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, mediante la unión a esta proteína. Después, el desmontaje de la proteína parece quedar inhibido con detención de la mitosis y muerte celular posterior. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

45 Paclitaxel, 13-éster de 2-benzoato de 4,10-diacetato de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*, y está disponible en el mercado como la solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de taxanos de los terpenos. Fue aislado por primera vez en 1971 por Wani *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325. 1971), quién caracterizó su estructura por métodos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo de su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a tubulina, inhibiendo de esta forma el crecimiento de células cancerosas. Schiff *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 77:1561-1565 (1980); Schiff *et al.*, *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, *J. Biol. Chem.*, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel, véanse: D. G. I. Kingston *et al.*, *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Ámsterdam, 1986) págs. 219-235.

55 Paclitaxel está autorizado en Estados Unidos para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario resistente al tratamiento (Markman *et al.*, *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 111:273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes *et al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797,1991.) Es un posible candidato para el tratamiento de neoplasias cutáneas (Einzig *et al.*, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire *et al.*, *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la poliquistosis renal (Woo *et al.*, *Nature*, 368:750. 1994), el cáncer de pulmón y la malaria. El tratamiento de los pacientes con paclitaxel da como resultado la supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. *et al.*, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. *et al.*, *Seminars in Oncology*, 3(6) págs.16-23, 1995).

Docetaxel, (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, éster N-*terc*-butilico, 13-éster con 2-benzoato de 4-acetato de 5 β -20-epoxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato; está disponible en el mercado como solución inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. Docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel *q.v.*, preparado utilizando un precursor natural, 10-desacetil-baccatina III, extraído de la acícula del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis del docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la vinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose de forma específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no puede polimerizarse formando microtúbulos. Se cree que la mitosis queda detenida en la metafase con la posterior muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

Vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN®, como solución inyectable. Aunque, tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea para diversos tumores sólidos, está indicada principalmente en el tratamiento del cáncer de testículos y de diversos linfomas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y de linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

Vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado como ONCOVIN®, como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también se ha descubierto su uso en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkinianos. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y, en un menor grado, pueden producirse efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

Vinorelbina, 3',4'-dihidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidrobutanodioato (1:2) (sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide semisintético de la vinca. La vinorelbina está indicada como en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos, tal como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente los cánceres de pulmón no microcíticos, de mama avanzado, y de próstata resistente a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes antineoplásicos no específicos de fase, que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan, acución y forman entrecruzamientos intra e intercadenas con el ADN, provocando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

Cisplatino, cis-diaminadichloroplatino, está disponible en el mercado como PLATINOL®, como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer de testículos y ovárico metastásicos, y del cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios primarios limitantes de la dosis del cisplatino son la nefrotoxicidad, que se puede controlar mediante hidratación y diuresis, y la ototoxicidad.

Carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible en el mercado como PARAPLATIN®, como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma ovárico avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de la dosis del carboplatino.

Los agentes alquilantes son agentes antineoplásicos específicos no de fase y son fuertes electrófilos. Normalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, mediante alquilación, con el ADN, a través de radicales nucleófilos de las moléculas de ADN, tales como fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo y grupos imidazol. Tal alquilación altera las funciones del ácido nucleico, conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triacenos tales como dacarbazina.

Ciclofosfamida, 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato, está disponible en el mercado como solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de ciclofosfamida.

Melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del carcinoma de ovario epitelial no resecable. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán.

Clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como los comprimidos

- LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y los linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común de clorambucilo.
- 5 Busulfán, 1,4-butanodiol dimetanosulfonato, está disponible en el mercado como los COMPRIMIDOS MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común de busulfán.
- 10 Carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitroso]urea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo en monoterapia o junto con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkinianos. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de vinorelbina.
- 15 Dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento de melanoma maligno metastásico y, en combinación con otros agentes, para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de dacarbazina.
- 20 Los antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Normalmente, tal acción da como resultado complejos de ADN estables o la ruptura de las cadenas, lo que normalmente altera la función de los ácidos nucleicos, conduciendo a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas tales como dactinomicina, antroci-clinas tales como daunorrubicina y doxorrubicina; y bleomicinas.
- 25 Dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible en el mercado en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma. Náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de dactinomicina.
- 30 Daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixohexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, disponible en el mercado como una forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como una inyectable como CERUBIDINE®. La doxorrubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado con el VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorrubicina.
- 35 Doxorrubicina, clorhidrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lyxo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolóilo, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. Doxorrubicina está principalmente indicada para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorrubicina.
- 40
- 45 Bleomicina, una mezcla de antibióticos glucopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, en monoterapia o junto con otros agentes, de carcinoma escamocelular, linfomas y carcinomas de testículos. Las toxicidades pulmonar y cutánea son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de bleomicina.
- Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.
- 50 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase obtenidos de la mandrágora. Normalmente, las epipodofilotoxinas afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular mediante la formación de un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN, provocando rupturas de las cadenas de ADN. Las rupturas de las cadenas se acumulan y se produce la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.
- 55 Etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas como VePESID®, y se conoce habitualmente como VP-16. El etopósido está indicado en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los cánceres de testículos y de pulmón no microcítico. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que la trombocitopenia.
- 60 Tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno- β -D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable como VUMON® y se conoce habitualmente como VM-26. El tenipósido está indicado en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de tenipósido. El tenipósido puede inducir

tanto leucopenia como trombocitopenia.

5 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de bases púricas o pirimidínicas y, por lo tanto, limitando la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

10 5-Fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H, 3H) pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. Normalmente el resultado es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de los carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son los efectos secundarios limitantes de la dosis de 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

15 Citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se lo conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN que se está sintetizando. La citarabina está indicada en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

20 Mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de mercaptopurina en dosis altas. Un análogo de la mercaptopurina útil es la azatioprina.

30 Tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo todavía no especificado. La tioguanina está indicada en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de administración de tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

35 Gemcitabina, monohidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocidina (isómero β), está disponible en el mercado como GEM-ZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S y por bloqueo de la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada junto con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y en monoterapia para el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de administración de gemcitabina.

45 Metotrexato, ácido N-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridil)metil]metilamino] benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato de sodio. El metotrexato presenta efectos de fase celular, específicamente en la fase S, inhibiendo la síntesis, la reparación y/o la replicación de ADN, a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa, que es necesaria para la síntesis de los nucleótidos purínicos y el timidilato. El metotrexato está indicado en monoterapia o junto con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkiniano y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. Mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

50 Las camptotecinas, incluyendo, la camptotecina y los derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina, descritas a continuación.

60 Irinotecán HCl, (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidin)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona clorhidrato, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMP-TOSAR®.

El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de la topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas bicatenarias irreparables

producidas por la interacción del complejo ternario topoisomerasa I: ADN: irinotecán o SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico del colon o el recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecán HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.

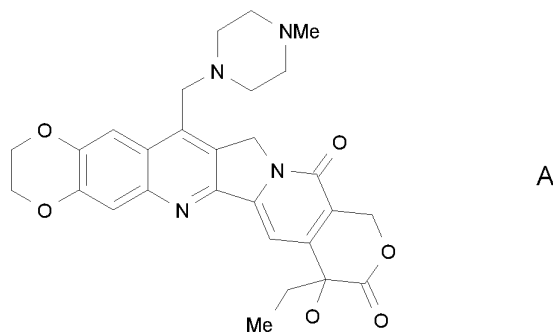
5

Topotecán HCl, (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona monoclóhidrato, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN®. Topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I - ADN e impide que se vuelvan a unir las roturas monocatenarias provocadas por la Topoisomerasa I en respuesta a la tensión de torsión de la molécula de ADN. Topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y el cáncer de pulmón microcítico. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente la neutropenia.

10

También de interés, es el derivado de camptotecina de fórmula A siguiente, actualmente en desarrollo, incluyendo la forma de mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:

15



conocido por el nombre químico "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11- etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Dicho compuesto, así como compuestos relacionados, se describen, incluyendo los métodos de elaboración, en las patentes de Estados Unidos n.º 6.063.923; 5342947; 5559235; 5.491.237 y en la solicitud de patente pendiente de Estados Unidos. n.º 08/977.217 presentada el 24 de noviembre de 1997.

25

Las hormonas y análogos de hormonas son compuestos útiles para el tratamiento de cánceres en los que existe una relación entre la hormona (u hormonas) y el crecimiento del cáncer, y/o la ausencia del mismo. Los ejemplos de hormonas y de análogos de hormonas útiles en el tratamiento del cáncer incluyen, pero sin limitación, adrenocorticoesteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasa, tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano, útiles en el tratamiento del carcinoma corticosuprarrenal y del carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas, tales como acetato de megestrol, útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma de endometrio; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y de la hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos, tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS, por sus siglas en inglés) tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos N.º 5.681.835, 5.877.219 y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) y análogos de la misma, que estimulan la liberación de la hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés) y/o la hormona estimulante del folículo (FSH, por sus siglas en inglés), para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH, tales como acetato de goserelina y luprolida.

30

35

40

45

Letrozol (nombre comercial Femara) es un inhibidor de la aromatasa no esteroideo oral para el tratamiento del cáncer de mama que responde a las hormonas después de la cirugía. Los estrógenos son producidos por la conversión de andrógenos a través de la actividad de la enzima aromatasa. A continuación, los estrógenos se unen a un receptor de estrógenos, que hace que las células se dividan. El letrozol evita que la aromatasa produzca estrógenos por unión reversible competitiva, al hemo de su unidad citocromo P450. La acción es específica y letrozol no reduce la producción de mineraloesteroides o corticoesteroides.

50

Los inhibidores de las vías de transducción de señales son aquellos inhibidores, que bloquean o inhiben un proceso químico que suscita un cambio intracelular. Como se usa en el presente documento, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores

de tirosina cinasas receptoras, las tirosina cinasas no receptoras, bloqueadores de dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidil inositol-3 cinasas, la señalización de mioinositol y oncogenes Ras.

5 Varias proteínas tirosina cinasas catalizan la fosforilación de restos de tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteínas tirosina cinasas pueden clasificarse en líneas generales como cinasas receptoras o no receptoras.

10 Las tirosina cinasas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina cinasa. Las tirosina cinasas receptoras están implicadas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se denominan receptores de factores de crecimiento. La activación inadecuada o incontrolada de muchas de estas cinasas, es decir, la actividad anómala del receptor del factor de crecimiento de cinasas, por ejemplo, por sobreexpresión o mutación, ha mostrado dar como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad anómala de dichas cinasas se ha relacionado con el crecimiento de tejidos malignos. Por consiguiente, los inhibidores de dichas cinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento para el cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr, por sus siglas en inglés), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr, por sus siglas en inglés), erbB2, erbB4, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr, por sus siglas en inglés), tirosina cinasa con dominios de homología al factor de crecimiento epidérmico y similares a la inmunoglobulina (TIE-2), receptor del factor de crecimiento insulínico de tipo I (IGFI, por sus siglas en inglés), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, por sus siglas en inglés), receptores de Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores de factores de crecimiento están actualmente en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasa y oligonucleótidos antisentido. Se describen receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función de los receptores de factores de crecimiento, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, N.º 2 de febrero de 1997; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

30 Las tirosina cinasas, que son cinasas no receptoras de factores de crecimiento se denominan tirosina cinasas no receptoras. Las tirosina cinasas no receptoras útiles en la presente invención, que son dianas o posibles dianas de fármacos antineoplásicos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (por sus siglas en inglés, cinasa de adhesión focal), tirosina cinasa de Brutons y Bcr-Abl. Dichas cinasas no receptoras y agentes que inhiben la función de las tirosina cinasas no receptoras se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

40 Los bloqueadores de los dominios SH2/SH3 son agentes que alteran la unión del dominio SH2 o SH3 en una diversidad de enzimas o de proteínas adaptadoras, que incluyen, la subunidad p85 de PI3-K, la familia Src de cinasas, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 son dianas para fármacos antineoplásicos y se comentan en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

45 Los inhibidores de las serina/treonina cinasas incluyen bloqueadores de la cascada de cinasa MAP, que incluyen bloqueadores de cinasas Raf (rafk), cinasas reguladas por mitógeno o por señales extracelulares (MEK, por sus siglas en inglés) y cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK, por sus siglas en inglés); y bloqueadores de los miembros de la familia de proteínas cinasas C, incluyendo bloqueadores de las PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). La familia de las cinasas Ikb (IKKa, IKKb), las cinasas de la familia PKB, los miembros de la familia de cinasas AKT y las cinasas receptoras de TGF beta. Dichas serina/treonina cinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A. y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-García, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A. y Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; patente de Estados Unidos. n.º 6.268.391; y Martínez-lacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

55 Los inhibidores de los miembros de la familia de fosfatidil inositol-3 cinasa que incluyen bloqueadores de cinasa PI3, ATM, ADN-PK y Ku, también son útiles en la presente invención. Dichas cinasas se comentan en Abraham, T.A. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, DS (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

60 En la presente invención también son útiles los inhibidores de señalización del mioinositol, tales como los bloqueadores de fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Dichos inhibidores de señalización se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de las vías de transducción de señales son los inhibidores del oncogén Ras. Dichos

inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa y proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas y agentes inmunoterapéuticos. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo silvestre, actuando así como agentes antiproliferativos. La inhibición del oncogén Ras se comenta en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion en Lipidology*. 9 (2) 99 - 102; y Bennett, C.F. y Cowsert, L.M. *BioChim. Biophys. Acta*, (1999) 1489(1):19-30.

Como se menciona anteriormente, los antagonistas de anticuerpos contra la unión al ligando de cinasas receptoras también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de las vías de transducción de señales incluyen el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión a ligando extracelular de tirosina cinasas receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo C225 de Imclone específico contra EGFR (véase Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® contra erbB2 (véase *Tyrosine Kinase Signalling en Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo 2CB específico contra VEGFR2, (véase Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Los inhibidores de la angiogénesis de las cinasas no receptoras también pueden ser de utilidad en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 se analizan anteriormente con respecto a los inhibidores de la transducción de señales (ambos receptores son tirosina cinasas receptoras). La angiogénesis en general está relacionada con la señalización de erbB2/EGFR ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por tanto, la combinación de un inhibidor de erbB2/EGFR con un inhibidor de la angiogénesis tiene sentido. Por consiguiente, los inhibidores de tirosina cinasas no receptoras pueden usarse en combinación con los inhibidores de EGFR/erbB2 de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (la tirosina cinasa receptora), pero se unen al ligando; los inhibidores de integrina de molécula pequeña ($\alpha_v\beta_3$) que inhibirán la angiogénesis; la endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden demostrarse útiles junto con los inhibidores de la familia erb divulgados. (Véanse Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L *et al.* (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

Pazopanib, que está disponible en el mercado como VOTRIENT®, es un inhibidor de tirosina cinasas (TKI, por sus siglas en inglés). Pazopanib se presenta como la sal clorhidrato, con el nombre químico 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbencenosulfonamida monoclorhidrato. Pazopanib está aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

Bevacisumab, disponible en el mercado como AVASTIN®, es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea VEGF-A. AVASTIN® está aprobado para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, incluido el colorrectal, de pulmón, de mama, de riñón y glioblastomas.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se vende como RITUXAN® y MABTHERA®. Rituximab se une a CD20 en los linfocitos B y provoca la apoptosis celular. Rituximab se administra por vía intravenosa y está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el linfoma no Hodgkiniano de linfocitos B.

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se vende como ARZERRA®. Ofatumumab se une a CD20 en los linfocitos B y se usa para tratar la leucemia linfocítica crónica CLL (por sus siglas en inglés); un tipo de cáncer de los glóbulos blancos) en adultos que son resistentes al tratamiento con fludarabina (Fludara) y alemtuzumab Campath).

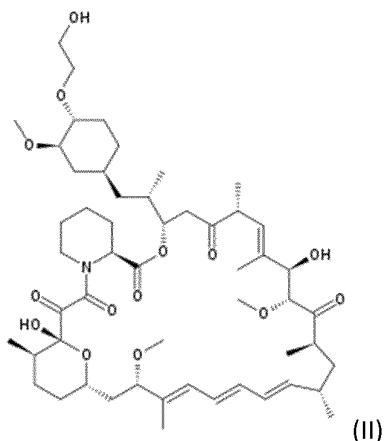
Trastuzumab (HEREPTIN®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor HER2. Su indicación original es el cáncer de mama HER2 positivo. Trastuzumab emtansina (nombre comercial Kadcyła) es un conjugado de anticuerpo y fármaco que consiste en el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin) unido al agente citotóxico DM1. Trastuzumab solo detiene el crecimiento de las células cancerosas al unirse al receptor HER2/neu, mientras que DM1 ingresa a las células y las destruye uniéndose a la tubulina. Debido a que el anticuerpo monoclonal se dirige a HER2, y HER2 solo se sobreexpresa en las células cancerosas, el conjugado suministra la toxina específicamente a las células tumorales.⁸ El conjugado se abrevia T-DM1.

Cetuximab (ERBITUX®) es un anticuerpo humano quimérico de ratón que inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Los inhibidores de mTOR incluyen, pero sin limitación, rapamicina (FK506) y rapálogos, RAD001 o everolimus (Afinitor), CCI-779 o temsirolimus, AP23573, AZD8055, WYE-354, WYE-600, WYE-687 y Pp121.

Everolimus se vende como Afinitor® por Novartis y es el derivado 40-O-(2-hidroxietilo) de sirolimus y funciona de manera similar a sirolimus como un inhibidor de mTOR (diana de rapamicina en mamíferos). Actualmente se utiliza

como inmunosupresor para evita el rechazo de trasplantes de órganos y el tratamiento del cáncer de células renales. También se han realizado muchas investigaciones sobre everolimus y otros inhibidores de mTOR para su uso en varios tipos de cáncer. Tiene la siguiente estructura química (fórmula II) y nombre químico:



5

dihidroxi-12-[(2*R*)-1-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxiciclohexil]propan-2-il]-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-11,36-dioxa-4-azatriciclo [30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraeno-2,3,10,14,20-pentona.

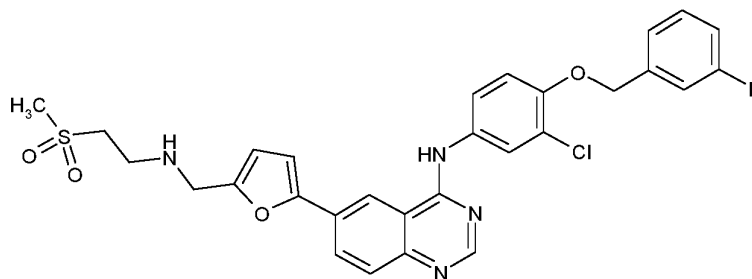
- 10 El bexaroteno se vende como Targretin® y es miembro de una subclase de retinoides que activan selectivamente los receptores de retinoides X (RXR, por sus siglas en inglés). Estos receptores de retinoides tienen una actividad biológica distinta de la de los receptores de ácido retinoico (RAR, por sus siglas en inglés). El nombre químico es ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil] benzoico. El bexaroteno se usa para tratar el linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL, por sus siglas en inglés, un tipo de cáncer de piel) en personas cuya enfermedad no
15 pudo tratarse con éxito con al menos otro medicamento.

- El sorafenib comercializado como Nexavar® pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores multicinasas. Su nombre químico es 4-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]fenoxi]-*N*-metil-piridina-2-carboxamida. Sorafenib se usa para tratar el carcinoma de células renales avanzado (un tipo de cáncer que comienza
20 en los riñones). Sorafenib también se usa para tratar el carcinoma hepatocelular irreseccable (un tipo de cáncer de hígado que no se puede tratar con cirugía).

- También pueden ser útiles en combinación con los compuestos de fórmula (I) los agentes utilizados en regímenes inmunoterapéuticos. Hay una serie de estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmunitaria contra erbB2 o EGFR. Estas estrategias están generalmente en el ámbito de las vacunas contra tumores. La eficacia de los
25 enfoques inmunológicos se puede potenciar en gran medida mediante la inhibición combinada de las vías de señalización de erbB2/EGFR utilizando un inhibidor de molécula pequeña. El análisis sobre el enfoque de la vacuna inmunológica/tumoral contra erbB2/EGFR se encuentra en Reilly RT *et al.* (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J y Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

30

- Ejemplos de inhibidores de erbB incluyen lapatinib, erlotinib y gefitinib. Lapatinib, *N*-(3-cloro-4-[[3-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-6-[5-({2-(metilsulfonyl)etil}amino)metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina (representado por la
35 Fórmula III, como se ilustra), es un potente inhibidor doble, oral, de molécula pequeña, de las tirosina cinasas erbB-1 y erbB-2 (EGFR y HER2) que está aprobado en combinación con capecitabina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

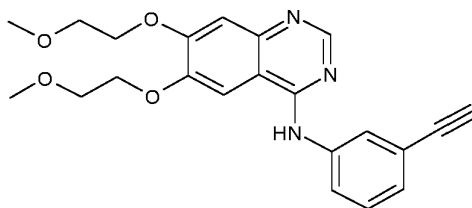


III
24

La base libre, las sales de HCl y las sales de ditosilato del compuesto de fórmula (III) se pueden preparar según los procedimientos descritos en el documento WO 99/35146, publicado el 15 de julio de 1999; y el documento WO 02/02552 publicado el 10 de enero de 2002.

5

Erlotinib, *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis[[2-(metiloxi)etil]oxi]-4-quinazolinamina disponible en el mercado con el nombre comercial Tarceva está representado por la fórmula IV, como se ilustra:



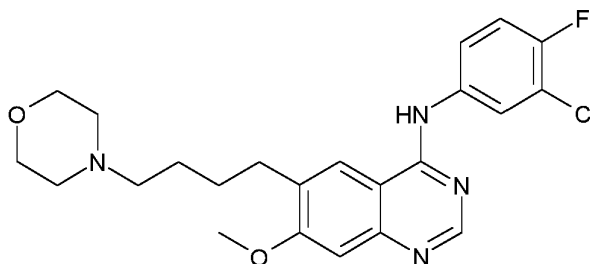
IV

10

La base libre y la sal de HCl de erlotinib se pueden preparar, por ejemplo, según el documento US 5.747.498, Ejemplo 20.

15

Gefitinib, 4-quinazolinamina, *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolin)propoxi] está representado por la fórmula V, como se ilustra:



V

20 Gefitinib, que está disponible en el mercado con el nombre comercial IRESSA® (Astra-Zeneca) es un inhibidor de erbB-1 que está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico después de no haber respondido a quimioterapias tanto basadas en platino como con docetaxel. La base libre, las sales de HCl y las sales de diHCl de gefitinib se pueden preparar según los procedimientos de la solicitud de patente internacional N.º PCT/GB96/00961, presentada el 23 de abril de 1996, y publicada como el documento WO 96/33980 el 31 de octubre de 1996.

25

Trastuzumab (HEREPTIN®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor HER2. Su indicación original es el cáncer de mama HER2 positivo.

30

Cetuximab (ERBITUX®) es un anticuerpo humano quimérico de ratón que inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

35 Pertuzumab (también llamado 2C4, nombre comercial Omnitarg) es un anticuerpo monoclonal. El primero de su clase en una línea de agentes llamados "inhibidores de la dimerización de HER". Al unirse a HER2, inhibe la dimerización de HER2 con otros receptores HER, que se supone que da como resultado un crecimiento tumoral más lento. Pertuzumab se describe en el documento WO01/00245 publicado el 4 de enero de 2001.

40 Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se vende como RITUXAN® y MABTHERA®. Rituximab se une a CD20 en los linfocitos B y provoca la apoptosis celular. Rituximab se administra por vía intravenosa y está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y el linfoma no Hodgkiniano de linfocitos B.

Ofatumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se vende como ARZERRA®. Ofatumumab se une a CD20 en los linfocitos B y se usa para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL; un tipo de cáncer de los glóbulos blancos) en adultos que son resistentes al tratamiento con fludarabina (Fludara) y alemtuzumab (Campath).

- En la combinación de la presente invención también pueden utilizarse agentes que se utilizan en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2). Los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. Por lo tanto, el aumento de bcl-2 se ha relacionado con la quimiorresistencia. Los estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula a los miembros antiapoptóticos de la familia bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para reducir la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado un beneficio clínico y ahora se encuentran en ensayos de fase II/III, en concreto, el oligonucleótido antisentido G3139 de bcl-2 de Genta. Dichas estrategias proapoptóticas que utilizan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2 se comentan en Water JS *et al.* (2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823; y Kitada S *et al.* (1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79.
- Los inhibidores de señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína cinasas denominada cinasas dependientes de ciclina (CDK, por sus siglas en inglés) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas, controla la progresión a través del ciclo celular eucariota. La activación e inactivación coordinadas de diferentes complejos de ciclina/CDK son necesarias para la progresión normal a través del ciclo celular. Actualmente están en desarrollo varios inhibidores de señalización del ciclo celular. Por ejemplo, los ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, que incluyen CDK2, CDK4, y CDK6 y los inhibidores de las mismas se describen en, por ejemplo, Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230.
- Como se usa en el presente documento, "inmunomoduladores" se refiere a cualquier sustancia que incluya anticuerpos monoclonales que afecten al sistema inmunitario. Los anticuerpos para PD-1 de la presente invención pueden considerarse inmunomoduladores. Los inmunomoduladores pueden usarse como agentes antineoplásicos para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, los inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-CTLA-4 tal como ipilimumab (YERVOY®) y anticuerpos anti-PD-1 (Opdivo/nivolumab y Keytruda/pembrolizumab). Otros inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, anticuerpos para OX-40, anticuerpos para PD-L1, anticuerpos para LAG3, anticuerpos para TIM-3, anticuerpos para 41BB y anticuerpos para GITR.
- YERVOY® (ipilimumab) es un anticuerpo para CTLA-4 totalmente humano comercializado por Bristol Myers Squibb. La estructura proteica de ipilimumab y los métodos que se utilizan se describen en las patentes de Estados Unidos números 6.984.720 y 7.605.238.
- OPDIVO®/nivolumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano comercializado por Bristol Myers Squibb dirigido contra el receptor de superficie celular humano inmunorregulador negativo PD-1 (muerte programada-1 o muerte celular programada-1/PCD-1) con actividad de inmunopotenciación. Nivolumab se une y bloquea la activación de PD-1, una proteína transmembrana de la superfamilia Ig, por sus ligandos PD-L1 y PD-L2, dando como resultado la activación de linfocitos T y respuestas inmunitarias mediadas por células contra células tumorales o patógenos. La PD-1 activada regula negativamente la activación y la función efectora de los linfocitos T a través de la supresión de la activación de la vía P13k/Akt. Otros nombres para nivolumab incluyen: BMS-936558, MDX-1106 y ONO-4538. La secuencia de aminoácidos para nivolumab y los métodos de uso y preparación se divulgan en la patente de Estados Unidos N.º US 8.008.449.
- KEYTRUDA®/pembrolizumab es un anticuerpo anti-PD-1 comercializado por Merck para el tratamiento del cáncer de pulmón. La secuencia de aminoácidos de pembrolizumab y los métodos de uso se divulgan en la patente de Estados Unidos n.º 8.168.757.
- CD134, también conocido como OX40, es un miembro de la superfamilia de receptores TNFR que no se expresa constitutivamente en los linfocitos T vírgenes en reposo, a diferencia de CD28. OX40 es una molécula coestimuladora secundaria, expresada después de 24 a 72 horas tras la activación; su ligando, OX40L, tampoco se expresa en células presentadoras de antígenos en reposo, pero sí tras su activación. La expresión de OX40 depende de la activación completa del linfocito T; sin CD28, la expresión de OX40 está retardada y a niveles cuatro veces más bajos. Los anticuerpos para OX-40, las proteínas de fusión para OX-40 y los métodos para usarlos se divulgan en las patentes de Estados Unidos números US 7.504.101; US 7758852; US 7858765; US 7550140; US 7960515; WO2012027328; WO2013028231.
- Los anticuerpos contra PD-L1 (también denominados CD274 o B7-H1) y los métodos de uso se divulgan en la patente de Estados Unidos N.º 7.943.743; la patente de los Estados Unidos n.º 8.383.796; el documento US20130034559, el documento WO2014055897, la patente de Estados Unidos n.º 8.168.179; y la patente de Estados Unidos n.º 7.595.048. Los anticuerpos para PD-L1 están en desarrollo como agentes inmunomoduladores para el tratamiento del cáncer.
- En otra realización, se proporcionan métodos para tratar cáncer en un mamífero que lo necesite, que comprenden:
- una combinación de la presente invención; y
 - al menos un agente antineoplásico.

En otra realización, se proporcionan métodos para tratar cáncer en un mamífero que lo necesite, que comprenden: administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de

- 5 a) una combinación de la presente invención; y
b) al menos un inmunomodulador.

10 En una realización, se proporcionan métodos para tratar cáncer en un ser humano que lo necesita, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de la presente invención, en donde la combinación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD-1 y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a OX-40.

15 En la realización, se puede emplear la combinación de la invención con otros métodos terapéuticos de tratamiento del cáncer. En particular, en la terapia antineoplásica, se prevén terapia de combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales, de anticuerpos así como tratamientos quirúrgicos y/o de radiación distintos de los mencionados anteriormente.

20 En una realización, la terapia adicional contra el cáncer es quirúrgica y/o radioterapia.

En una realización, la terapia adicional contra el cáncer es al menos un agente antineoplásico adicional.

25 Cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible de tratarse, puede utilizarse en la combinación. Los agentes antineoplásicos habituales útiles incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotúbulos tales como los diterpenoides y los alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antimetabólicos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II, tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina, y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I, tales como camptotecinas; hormonas y análogos de hormonas; inhibidores de las rutas de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosinas no receptoras; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

35 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un anticuerpo anti-BCMA y un anticuerpo para PD-1 y al menos un agente antineoplásico seleccionado de agentes antimicrotúbulos, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos de hormonas, inhibidores de vías de transducción de señales, inhibidores de angiogénesis MEK de tirosinas no receptoras, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

40 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un anticuerpo anti-BCMA y un anticuerpo para PD-1 y al menos un agente antineoplásico que es un agente antimicrotúbulos seleccionado entre diterpenoides y alcaloides de la vinca.

45 En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es un diterpenoide.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es un alcaloide de la vinca.

50 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un anticuerpo anti-BCMA y un anticuerpo para PD-1 y al menos un agente antineoplásico, que es un complejo de coordinación de platino.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es paclitaxel, carboplatino o vinorelbina.

En una realización adicional, al menos un agente antineoplásico es carboplatino.

55 En una realización adicional, el al menos un agente antineoplásico es vinorelbina.

En una realización adicional, el al menos un agente antineoplásico es paclitaxel.

60 En una realización, la combinación de la presente invención comprende un anticuerpo anti-BCMA y un anticuerpo para PD-1 y al menos un agente antineoplásico que es un inhibidor de la vía de transducción de señales.

En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una cinasa receptora del factor de crecimiento VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFR, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC o c-fms.

En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina cinasa rafk, akt o PKC-zeta.

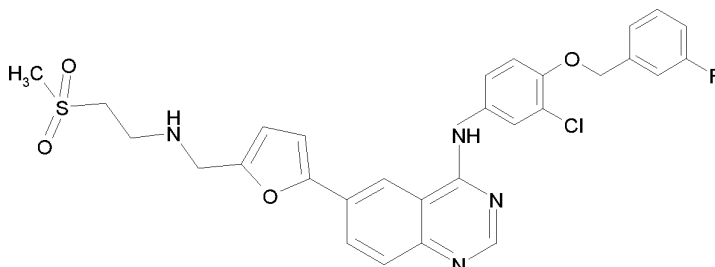
5 En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una tirosina cinasa no receptora seleccionada de la familia src de cinasas.

En una realización adicional el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de c-src.

10 En una realización adicional el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor del oncogén Ras seleccionado de inhibidores de farnesil transferasa y geranilgeranil transferasa.

En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor de una serina/treonina cinasa seleccionada del grupo que consiste en PI3K.

15 En una realización adicional, el inhibidor de la vía de transducción de señales es un inhibidor doble de EGFr/erbB2, por ejemplo N-{3-Cloro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-6-[5-{{[2-(metanosulfonyl)etil] amino}metil]-2-furil]-4-quinazolinamina (de estructura mostrada a continuación):



20

Definiciones

Como se usa en el presente documento, el término "agonista" se refiere a una proteína de unión a antígeno que incluye, pero sin limitación, un anticuerpo, que al entrar en contacto con un receptor de coseñalización provoca uno o más de los siguientes (1) estimula o activa el receptor, (2) potencia, aumenta o promueve, induce o prolonga una actividad, la función o presencia del receptor (3) imita una o más funciones de un ligando o molécula natural que interactúa con una diana o receptor e incluye iniciar uno o más eventos de señalización a través del receptor, imitar una o más funciones de un ligando natural, o iniciar uno o más cambios conformacionales parciales o completos que se observan en el funcionamiento conocido o la señalización a través del receptor y/o (4) potencia, aumenta, promueve o induce la expresión del receptor. La actividad agonista se puede medir *in vitro* mediante varios ensayos conocidos en la técnica tales como, pero sin limitación, medición de la señalización celular, proliferación celular, marcadores de activación de células inmunitarias, producción de citocinas. La actividad agonista también se puede medir *in vivo* mediante varios ensayos que miden criterios de valoración sustitutos tales como, pero sin limitación, la medición de la proliferación de linfocitos T o la producción de citocinas.

35

Como se usa en el presente documento, el término "antagonista" se refiere a una proteína de unión a antígeno que incluye, pero sin limitación, un anticuerpo, que al entrar en contacto con un receptor de coseñalización provoca uno o más de los siguientes (1) atenúa, bloquea o inactiva el receptor y/o bloquea la activación de un receptor por su ligando natural, (2) reduce, disminuye o acorta la actividad, función o presencia del receptor y/o (3) reduce, disminuye, anula la expresión del receptor. La actividad antagonista se puede medir *in vitro* mediante varios ensayos conocidos en la técnica tales como, pero sin limitación, medición de un aumento o disminución en la señalización celular, proliferación celular, marcadores de activación de células inmunitarias, producción de citocinas. La actividad antagonista también se puede medir *in vivo* mediante varios ensayos que miden criterios de valoración sustitutos tales como, pero sin limitación, la medición de la proliferación de linfocitos T o la producción de citocinas.

45

Por tanto, como se usa en el presente documento, la expresión "combinación de la invención" se refiere a una combinación que comprende anticuerpos anti-BCMA adecuadamente antagonistas de anticuerpos anti-BCMA y anticuerpos para PD-1, adecuadamente un anticuerpo anti-PD-1 antagonista, pudiéndose administrar cada uno de dichos anticuerpos por separado o simultáneamente como se describe en el presente documento.

50

Como se usa en el presente documento, los términos "cáncer", "neoplasia" y "tumor", se usan indistintamente y en forma singular o bien plural, se refieren a células que han experimentado una transformación maligna o que han experimentado cambios celulares que dan como resultado un crecimiento anómalo o no regulado o hiperproliferación. Dichos cambios o transformaciones malignas suelen hacer que dichas células sean patológicas para el organismo hospedador, por lo tanto, también se pretende incluir precánceres o células precancerosas que son o podrían volverse

55

patológicas y requieren o podrían beneficiarse de una intervención. Las células cancerosas primarias (es decir, las células obtenidas cerca del sitio de transformación maligna) pueden distinguirse fácilmente de las células no cancerosas mediante técnicas bien establecidas, particularmente examen histológico. La definición de una célula cancerosa, como se usa en el presente documento, incluye no solo una célula cancerosa primaria, sino cualquier célula derivada de un ancestro de células cancerosas. Esto incluye células cancerosas metastatizadas y cultivos *in vitro* y líneas celulares procedentes de células cancerosas. Al referirse a un tipo de cáncer que normalmente se manifiesta como un tumor sólido, un tumor "clínicamente detectable" es uno que es detectable basándose en la masa tumoral; p. ej., mediante procedimientos tales como exploración CAT, formación de imágenes por MR, rayos X, ultrasonido o palpación, y/o que sea detectable debido a la expresión de uno o más antígenos específicos del cáncer en una muestra obtenible de un paciente. En otras palabras, los términos en el presente documento incluidos incluyen células, neoplasias, cánceres y tumores de cualquier estadio, incluyendo lo que un médico llama precáncer, tumores, crecimientos *in situ*, así como crecimientos metastásicos en estadio tardío. Los tumores pueden ser tumores hematopoyéticos, por ejemplo, tumores de células sanguíneas o similares, lo que significa tumores líquidos. Los ejemplos específicos de condiciones clínicas basadas en un tumor de este tipo incluyen leucemia tal como leucemia mielocítica crónica o leucemia mielocítica aguda; mieloma tal como mieloma múltiple; linfoma y similares.

Como se usa en el presente documento, se entiende que el término "agente" significa una sustancia que produce un efecto deseado en un tejido, sistema, animal, mamífero, ser humano u otro sujeto. Por consiguiente, la expresión "agente antineoplásico" se entiende como una sustancia que produce un efecto antineoplásico en un tejido, sistema, animal, mamífero, ser humano u otro sujeto. También debe entenderse que un "agente" puede ser un solo compuesto o una combinación o composición de dos o más compuestos.

Por el término "tratar" y derivados del mismo como se usa en el presente documento, se entiende tratamiento terapéutico. En referencia a una afección particular, tratar significa: (1) mejorar la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección; (2) interferir con (a) uno o más puntos de la cascada biológica que conduce a o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección; (3) aliviar uno o más de los síntomas, efectos o efectos secundarios asociados con la afección o uno o más de los síntomas, efectos o efectos secundarios asociados con la afección o tratamiento de la misma; (4) ralentizar la progresión de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección y/o (5) curar dicha afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección eliminando o reduciendo a niveles indetectables una o más de las manifestaciones biológicas de la afección durante un período de tiempo considerado como un estado de remisión para esa manifestación sin tratamiento adicional durante el período de remisión. Un experto en la materia entenderá la duración del tiempo que se considera remisión para una enfermedad o afección particular. De este modo también se contempla el tratamiento profiláctico. El experto en la técnica apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una afección o manifestación biológica de la misma o para retardar la aparición de dicha afección o manifestación biológica de la misma. El tratamiento profiláctico es apropiado, por ejemplo, cuando se considera que un sujeto tiene un alto riesgo de padecer cáncer, tal como cuando un sujeto tiene un fuerte historial familiar de cáncer o cuando un sujeto ha estado expuesto a un carcinógeno.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o médico. Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

"Proteína de unión a antígeno" significa una proteína que se une a un antígeno, incluyendo anticuerpos o moléculas modificadas por ingeniería que funcionan de manera similar a los anticuerpos. Dichos formatos de anticuerpos alternativos incluyen un triacuerpo, tetracuerpo, minianticuerpo, y un minicuerpo. También se incluyen armazones alternativos en los que una o más CDR de cualquier molécula según la divulgación pueden disponerse en un armazón o esqueleto de proteína que no es inmunoglobulina adecuado, tal como un aficuerpo, un armazón SpA, dominio del receptor de LDL de clase A, un avimero (véase, p. ej., las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2005/0053973, 2005/0089932, 2005/0164301) o un dominio EGF. Una ABP también incluye fragmentos de unión a antígeno de dichos anticuerpos u otras moléculas. Asimismo, una ABP de una combinación de la invención, o un método o uso de la misma, puede comprender las regiones VH formateadas en un anticuerpo de longitud completa, un fragmento (Fab)², un fragmento Fab, una molécula biespecífica o biparatópica o equivalente de la misma (tal como scFV, bi-tri- o tetracuerpos, Tandabs, etc.), cuando se combinan con una cadena ligera adecuada. La proteína de unión a antígeno puede comprender un anticuerpo que es una IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4; o IgM; IgA, IgE o IgD o una variante modificada de las mismas. El dominio constante de la cadena pesada del anticuerpo se puede seleccionar en consecuencia. El dominio constante de cadena ligera puede ser un dominio constante kappa o lambda. La ABP también puede ser un anticuerpo quimérico del tipo descrito en el documento WO86/01533 que comprende una región de unión a antígeno y una región que no es de inmunoglobulina.

- Una proteína de unión a antígeno también puede ser un receptor de antígenos quimérico. La expresión "receptores de antígenos quiméricos" ("CAR", por sus siglas en inglés) como se usa en el presente documento, se refiere a un receptor modificado por ingeniería que consiste en un dominio de unión a la diana extracelular (que generalmente
5 procede de un anticuerpo monoclonal), una región espaciadora, una región transmembrana y uno o más dominios efectores intracelulares. Los CAR también se han denominado receptores de linfocitos T quiméricos o inmunorreceptores quiméricos (CIR, por sus siglas en inglés). Los CAR se introducen genéticamente en las células hematopoyéticas, tales como linfocitos T, para redirigir la especificidad por un antígeno de superficie celular deseado.
- 10 Los receptores de antígenos quiméricos (CAR) se han desarrollado como TCR artificiales para generar especificidades novedosas en los linfocitos T sin necesidad de unirse a complejos de péptido antigénico-MHC. Estos receptores sintéticos contienen un dominio de unión a la diana que está asociado con uno o más dominios de señalización a través de un enlazador flexible en una sola molécula de fusión. El dominio de unión a la diana se usa para dirigir el
15 linfocito T a dianas específicas en la superficie de las células patológicas y los dominios de señalización contienen maquinaria molecular para la activación y proliferación de linfocitos T. El enlazador flexible que atraviesa la membrana del linfocito T (es decir, formando un dominio transmembrana) permite la visualización en la membrana celular del dominio de unión a la diana del CAR. Los CAR han permitido con éxito que los linfocitos T se redirijan contra antígenos expresados en la superficie de células tumorales de diversas neoplasias malignas, incluyendo linfomas y tumores sólidos (Jena *et al.* (2010) *Blood*, 116(7):1035-44).
- 20 El desarrollo de los CAR ha abarcado tres generaciones hasta el momento. Los CAR de primera generación comprendían dominios de unión a diana fijados a un dominio de señalización procedente de la región citoplásmica de las cadenas gamma del receptor Fc o CD3zeta. Se demostró que los CAR de primera generación redirigen con éxito los linfocitos T a la diana seleccionada, sin embargo, no consiguieron proporcionar expansión prolongada y actividad
25 antitumoral *in vivo*. Los CAR de segunda y tercera generación se han centrado en potenciar la supervivencia de los linfocitos T modificados y aumentar la proliferación al incluir moléculas coestimuladoras, tales como CD28, OX-40 (CD134) y 4-1BB (CD137).
- 30 Los linfocitos T que portan CAR podrían usarse para eliminar células patológicas en un entorno de enfermedad. Un objetivo clínico sería transformar células de pacientes con ADN recombinante que contenga una construcción de expresión para el CAR a través de un vector (por ejemplo, un vector lentivírico) después de la aféresis y el aislamiento de linfocitos T. Después de la expansión de los linfocitos T, se vuelven a introducir en el paciente con el objetivo de dirigirse y destruir las células diana patológicas.
- 35 El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas con un dominio de unión a antígeno y, opcionalmente, un dominio similar a inmunoglobulina o un fragmento del mismo, e incluye anticuerpos monoclonales (por ejemplo, IgG, IgM, IgA, IgD o IgE y sus variantes modificadas), recombinantes, policlonales, quiméricos, humanizados, biparatópicos, biespecíficos y heteroconjugados, o un anticuerpo multiespecífico de conformación cerrada. Un "anticuerpo" incluye xenogénico, alogénico, singénico u otras formas modificadas de los
40 mismos. Un anticuerpo puede aislarse o purificarse. Un anticuerpo también puede ser recombinante, es decir, producirse por medios recombinantes; por ejemplo, un anticuerpo que es 90 % idéntico a un anticuerpo de referencia puede generarse mediante mutagénesis de determinados restos utilizando técnicas de biología molecular recombinante conocidas en la técnica. Por tanto, los anticuerpos de la presente invención pueden comprender regiones variables de cadena pesada y regiones variables de cadena ligera de una combinación de la invención, o un método o uso de la misma, que puede formarse en la estructura de un anticuerpo natural o formarse en un
45 anticuerpo recombinante de longitud completa, un fragmento (Fab)², un fragmento Fab, una molécula biespecífica o biparatópica o equivalente de la misma (tal como scFV, bi-tri- o tetracuerpos, Tandabs, etc.), cuando se combinan con una cadena ligera adecuada. El anticuerpo puede ser una IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 o una variante modificada de las mismas. El dominio constante de la cadena pesada del anticuerpo se puede seleccionar en consecuencia. El dominio constante de cadena ligera puede ser un dominio constante kappa o lambda. El anticuerpo también puede ser un anticuerpo quimérico del tipo descrito en el documento WO86/01533 que comprende una región de unión a antígeno y una región que no es de inmunoglobulina.
- 50 Un experto en la materia reconocerá que los anticuerpos de la invención se unen a un epítipo en sus dianas. El epítipo de los anticuerpos es la región de su antígeno a la que se unen los anticuerpos. Dos anticuerpos se unen al mismo epítipo o a epítopos solapantes si cada uno inhibe (bloquea) de manera competitiva la unión del otro al antígeno. Es decir, un exceso 1x, 5x, 10x, 20x o 100x de un anticuerpo inhibe la unión del otro en al menos un 50 %, pero preferentemente en un 75 %, 90 % o incluso el 99 % tal como se mide en un ensayo de unión competitiva en comparación con un control que carece del anticuerpo competitivo (véase, p. ej., Junghans *et al.*, *Cancer Res.* 50:1495,
60 1990). Como alternativa, dos anticuerpos tienen el mismo epítipo si esencialmente todas las mutaciones de aminoácido en el antígeno que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro. Además, el mismo epítipo puede incluir "epítopos solapantes", por ejemplo, si algunas mutaciones de aminoácidos que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro.

- La fuerza de unión puede ser importante en la dosificación y administración de un anticuerpo de la combinación, o método o uso del mismo, de la invención. En una realización, los anticuerpos de la invención se unen a su diana (por ejemplo, BCMA o PD-1) con alta afinidad. La afinidad es la fuerza de unión de una molécula, por ejemplo, un anticuerpo de una combinación de la invención, o un método o uso del mismo, a otro, por ejemplo, su antígeno diana, en un único sitio de unión. La afinidad de unión de un anticuerpo a su diana puede determinarse mediante métodos de equilibrio (por ejemplo, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o radioinmunoensayo (RIA)) o cinéticos (por ejemplo, análisis BIACORE). Por ejemplo, los métodos Biacore conocidos en la técnica pueden usarse para medir la afinidad de unión.
- La avides es la suma total de la fuerza de unión de dos moléculas entre sí en múltiples sitios, por ejemplo, teniendo en cuenta la valencia de la interacción.
- Se contemplan, en el presente documento, fragmentos funcionales de los anticuerpos de una combinación de la invención, o un método o uso de los mismos.
- Por tanto, los "fragmentos de unión" y "fragmentos funcionales" pueden ser fragmentos Fab y F(ab')₂ que carecen del fragmento Fc de un anticuerpo inalterado, se eliminan más rápidamente de la circulación, y pueden tener una unión de tejido menos inespecífica que un anticuerpo inalterado ((Wahl *et al.*, J. Nuc. Med. 24:316-325 (1983)). También se incluyen fragmentos Fv (Hochman, J. *et al.* (1973) Biochemistry 12:1130-1135; Sharon, J. *et al.* (1976) Biochemistry 15:1591-1594). Estos diversos fragmentos se producen utilizando técnicas convencionales como la escisión con proteasas o la escisión química (véase, p. ej., Rousseaux *et al.*, Meth. Enzymol., 121:663-69 (1986)).
- "Fragmentos funcionales", como se usa en el presente documento, significa una porción o fragmento de los anticuerpos de una combinación de la invención, o un método o uso de los mismos, que incluyen el sitio de unión a antígeno y son capaces de unirse a la misma diana que los anticuerpos originales, por ejemplo, pero sin limitación, unirse al mismo epítipo, y que también conservan una o más funciones de modulación u otras descritas en el presente documento o conocidas en la técnica.
- Como los anticuerpos de la presente invención pueden comprender regiones variables de cadena pesada y regiones variables de cadena ligera de una combinación de la invención, o un método o uso de las mismas, que pueden formarse en la estructura de un anticuerpo natural, un fragmento funcional es uno que conserva la unión o una o más funciones de los anticuerpos de longitud completa como se describe en el presente documento. Un fragmento de unión de anticuerpos de una combinación de la invención, o un método o uso del mismo, por lo tanto, puede comprender las regiones VL o VH, un fragmento (Fab)₂, un fragmento Fab, un fragmento de una molécula biespecífica o biparatópica o equivalente de la misma (tal como scFV, bi-tri- o tetracuerpos, Tandabs, etc.), cuando se combinan con una cadena ligera adecuada.
- El término "CDR" como se usa en el presente documento, se refiere a las secuencias de aminoácidos de la región determinante de la complementariedad de un anticuerpo. Estas son las regiones hipervariables de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina. Hay tres CDR (o regiones CDR) de cadena pesada y tres de cadena ligera en la porción variable de una inmunoglobulina.
- Será evidente para los expertos en la materia que existen varias convenciones de numeración para las secuencias de CDR; Chothia (Chothia *et al.* (1989) Nature 342: 877-883), Kabat (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4^a Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)), AbM (University of Bath) y Contact (University College London). La región de solapamiento mínima que usa al menos dos de los métodos Kabat, Chothia, AbM y contact puede determinarse para proporcionar la "unidad de unión mínima". La unidad de unión mínima puede ser una subporción de una CDR. La estructura y el plegamiento de proteína del anticuerpo pueden significar que otros restos se consideran parte de la secuencia de CDR y así lo comprendería un experto. Obsérvese que algunas de las definiciones de CDR pueden variar dependiendo de la publicación individual utilizada.
- A menos que se indique lo contrario y/o en ausencia de una secuencia específicamente identificada, referencias en el presente documento a "CDR", "CDRL1" (o "LC CDR1"), "CDRL2" (o "LC CDR2"), "CDRL3" (o "LC CDR3"), "CDRH1" (o "HC CDR1"), "CDRH2" (o "HC CDR2"), "CDRH3" (o "HC CDR3") se refieren a secuencias de aminoácidos numeradas según cualquiera de las convenciones conocidas; como alternativa, las CDR se denominan "CDR1", "CDR2", "CDR3" de la cadena ligera variable y "CDR1", "CDR2", y "CDR3" de la cadena pesada variable. En realizaciones particulares, la convención de numeración es la convención de Kabat.
- El término "variante", como se usa en el presente documento, se refiere a una región variable de cadena pesada o una región variable de cadena ligera que se ha modificado con al menos una, por ejemplo, 1, 2 o 3, sustituciones, eliminaciones o adiciones de aminoácidos, en donde los anticuerpos modificados que comprenden la variante de cadena pesada o de cadena ligera conservan sustancialmente las características biológicas de la modificación previa de los anticuerpos. En una realización, los anticuerpos que contienen una región variable de cadena pesada o una región variable de cadena ligera variantes conservan el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 % de características biológicas

- de los anticuerpos antes de la modificación. Se apreciará que cada región variable de cadena pesada o región variable de cadena ligera puede modificarse sola o en combinación con otra región variable de cadena pesada o región variable de cadena ligera. Los anticuerpos de la divulgación incluyen secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada que son un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homólogas a las secuencias de aminoácidos de región variable de cadena pesada descritas en el presente documento. Los anticuerpos de la divulgación incluyen secuencias de aminoácidos de región variable de cadena ligera que son un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % homólogas a las secuencias de aminoácidos de región variable de cadena ligera descritas en el presente documento.
- 5
- 10 El porcentaje de homología puede ser sobre toda la región variable de cadena pesada y/o toda la región variable de cadena ligera o el porcentaje de homología puede limitarse a las regiones marco, mientras que las secuencias que corresponden a las CDR tienen una identidad del 100 % con las CDR divulgadas en el presente documento dentro de la región variable de cadena pesada y/o la región variable de cadena ligera.
- 15 La expresión "variante de CDR" como se usa en el presente documento, se refiere a una CDR que se ha modificado con al menos una, por ejemplo, 1, 2 o 3, sustituciones, eliminaciones o adiciones de aminoácidos, en donde los anticuerpos modificados que comprenden la variante de CDR conservan sustancialmente las características biológicas de los anticuerpos antes de la modificación. En una realización, los anticuerpos que contienen una CDR variante conservan el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 % de características biológicas de los anticuerpos antes de la modificación.
- 20 Se apreciará que cada CDR que puede modificarse puede modificarse sola o en combinación con otra CDR. En una realización, la modificación es una sustitución, particularmente una sustitución conservativa, por ejemplo, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Cadena lateral	Miembros
Hidrófoba	Met, Ala, Val, Leu, Ile
Hidrófila neutra	Cys, Ser, Thr
Ácida	Asp, Glu
Básica	Asn, Gln, His, Lys, Arg
Restos que influyen en la orientación de la cadena	Gly, Pro
Aromática	Trp, Tyr, Phe

- 25 Por ejemplo, en una variante de CDR, los restos de aminoácidos de la unidad de unión mínima pueden permanecer iguales, pero los restos flanqueantes que comprenden la CDR como parte de las definiciones de Kabat o Chothia pueden sustituirse con un resto de aminoácido conservativo.
- 30 Dichos anticuerpos que comprenden CDR o unidades de unión mínimas modificadas como se describe anteriormente pueden denominarse en el presente documento "variantes de CDR funcionales" o "variantes de unidades de unión funcionales".
- 35 El anticuerpo puede ser de cualquier especie o modificarse para que sea adecuado para administrar a una especie distinta. Por ejemplo, las CDR de un anticuerpo de ratón pueden humanizarse para su administración a seres humanos. En cualquier realización, el anticuerpo es opcionalmente un anticuerpo humanizado.
- 40 Un "anticuerpo humanizado" se refiere a un tipo de anticuerpo modificado por ingeniería que tiene sus CDR procedentes de una inmunoglobulina donante no humana, siendo las restantes partes procedentes de la inmunoglobulina de la molécula procedentes de una (o más) inmunoglobulina(s) humana(s). Además, los restos de soporte del marco pueden alterarse para conservar la afinidad de unión (véanse, p. ej., Queen *et al.*, Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson *et al.*, Bio/Technology, 9:421 (1991)). Un anticuerpo aceptor humano adecuado puede ser uno seleccionado de una base de datos convencional, p. ej., la base de datos KABAT®, base de datos Los Alamos y base de datos Swiss Protein, por homología con las secuencias de nucleótidos y aminoácidos del anticuerpo donante. Un anticuerpo humano caracterizado por una homología con las regiones marco del anticuerpo donante (basándose en los aminoácidos) puede ser adecuado para proporcionar una región constante de cadena pesada y/o una región marco variable de cadena pesada para la inserción de las CDR donantes. Un anticuerpo aceptor adecuado capaz de donar regiones marco variables o constantes de cadena ligera puede seleccionarse de manera similar. Cabe señalar que no es necesario que las cadenas pesada y ligera del anticuerpo aceptor se originen a partir del mismo anticuerpo aceptor. La técnica anterior describe varias formas de producir dichos anticuerpos humanizados; véanse, por ejemplo, los documentos EP-A-0239400 y EP-A-054951.

- 55 En otra realización adicional más, el anticuerpo humanizado tiene una región constante de anticuerpo humano que es una IgG. En otra realización, la IgG es una secuencia como se divulga en cualquiera de las referencias o publicaciones de patentes anteriores.

"Función efectora mediada por FcγRIIIA potenciada" tal como se usa en el presente documento indica que la función efectora habitual de los anticuerpos se ha incrementado deliberadamente en comparación con sus niveles habituales. Esto puede realizarse mediante cualquier medio conocido en la técnica, por ejemplo, mediante mutaciones que aumenten la afinidad por la unión de FcγRIIIA o mediante la alteración de la glucosilación de los anticuerpos (por ejemplo, inactivar una fucosiltransferasa)

Para las secuencias de nucleótidos y aminoácidos, la expresión "idéntica" o "identidad de secuencia" indica el grado de identidad entre dos secuencias de ácido nucleico o dos secuencias de aminoácidos cuando se alinean de forma óptima y se comparan con inserciones o eliminaciones adecuadas.

El porcentaje de identidad de secuencia entre dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de identidad = número de posiciones idénticas/número total de posiciones multiplicado por 100), teniendo en cuenta el número de huecos y la longitud de cada hueco, que es necesario introducir para una alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias pueden conseguirse usando un algoritmo matemático, como se describe a continuación.

El porcentaje de identidad entre una secuencia de ácido nucleico de consulta y una secuencia de ácido nucleico concreta es el valor de "identidades", expresadas como un porcentaje, que se calcula mediante el algoritmo BLASTN cuando una secuencia de ácido nucleico concreta tiene una cobertura de consulta del 100 % con una secuencia de ácido nucleico de consulta después de realizar una alineación BLASTN por pares. Dichas alineaciones BLASTN por pares entre una secuencia de ácido nucleico de consulta y una secuencia de ácido nucleico concreta se realizan utilizando la configuración predeterminada del algoritmo BLASTN disponible en el sitio web del National Center for Biotechnology Institute con el filtro para regiones de baja complejidad desactivado. Cabe destacar que, una secuencia de ácido nucleico de consulta puede describirse mediante una secuencia de ácido nucleico identificada en una o más reivindicaciones del presente documento.

El porcentaje de identidad entre una secuencia de aminoácidos de consulta y una secuencia de aminoácidos concreta es el valor de "identidades", expresadas como un porcentaje, que se calcula mediante el algoritmo BLASTP cuando una secuencia de aminoácidos en cuestión tiene una cobertura de consulta del 100 % con una secuencia de aminoácidos de consulta después de realizar una alineación BLASTP por pares. Dichas alineaciones BLASTP por pares entre una secuencia de ácido nucleico de consulta y una secuencia de ácido nucleico concreta se realizan utilizando la configuración predeterminada del algoritmo BLASTP disponible en el sitio web del Instituto Nacional del Centro de Biotecnología con el filtro para regiones de baja complejidad desactivado. Cabe destacar que, una secuencia de aminoácidos de consulta puede describirse mediante una secuencia de aminoácidos identificada en una o más reivindicaciones en el presente documento.

En una realización de la invención como se describe en el presente documento, los anticuerpos tienen una secuencia de aminoácidos con al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos como se establece en el listado de secuencias. En una realización particular, los anticuerpos tienen al menos un 98 %, por ejemplo, un 99 % de identidad de secuencia con los que se encuentran en el listado de secuencias.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos no limitantes de la presente invención.

Ejemplo 1. Producción de anticuerpos para BCMA.

La producción de anticuerpos según la invención como se describe en el presente documento y la conjugación con una toxina y las correspondientes afinidades de unión de dichos anticuerpos se pueden encontrar en el documento WO2012163805.

Ejemplo 2 - Muerte celular inmunogénica (ICD)

El proceso de muerte celular inmunogénica puede inducir la producción de moléculas peligrosas que conducen a la activación de células dendríticas (véase la figura 1A). Las células NCI-H929 tratadas con ADC de BCMA (anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF: GSK285791) produjeron tres moléculas peligrosas (ATP, HMGB1 y CRT) tras la muerte celular (figura 1B). Para investigar el efecto de la destrucción de células NCI-H929 por ADC de BCMA en la activación de células dendríticas, se realizaron experimentos de cocultivo con células NCI-H929 tratadas con ADC de BCMA y células dendríticas inmaduras (iDC) diferenciadas de monocitos humanos *in vitro* con tratamiento de GM-CSF/IL-4. Varios marcadores de maduración de células dendríticas, así como IL-10 e IL-12p70, dos citocinas principales secretadas por las células dendríticas tras la activación, se monitorizaron en este proceso para evaluar el efecto de la muerte celular inducida por ADC de BCMA en la activación de las células dendríticas.

Se obtuvo sangre humana completa nueva de tres donantes sanos de la Upper Providence Blood Donation Unit con jeringas recubiertas de heparina sódica líquida (Sagent 10 UI/ml de concentración final). Los monocitos se aislaron de sangre humana completa nueva utilizando el kit de enriquecimiento de monocitos RosetteSep (n.º de cat. 15068) y se evaluó la expresión de CD14 en la superficie celular (BD Bioscience n.º de cat. 562698) usando citometría de flujo. Los monocitos aislados (1,5x10⁶ células/pocillo) se cultivaron en 2 ml de medio X-Vivo-15 complementado con plasma autólogo al 1 %, 50 ng/ml de GM-CSF humano recombinante (R&D, 215-GM-050) y 100 ng/ml de IL-4 humana recombinante (R&D, 204-IL-050) durante 7 días a 37°C/5 % de CO₂. Los cultivos recibieron medio cambio de medio en el día 3 o 4 mientras mantenían las concentraciones de factor de estimulación. Se pasaron ≥ 2 pases de células de mieloma múltiple NCI-H929 desde la descongelación a 37 °C, 5 % de CO₂, 90 % de aire húmedo en RPMI-1640 complementado con FBS al 10 %. Las células se colocaron en placas a una densidad de 7,5x10⁵ células/ml en 2 ml en placas de 12 pocillos. Se añadió una respuesta a la dosis de anticuerpos potenciados por ADC de J6M0 al medio y las células se incubaron a 37 °C/5 % de CO₂ durante 48 horas.

El día 7, las iDC se cocultivaron con células NCI-H929 tratadas con anticuerpos potenciados por ADC de J6M0 en una proporción de 1:1 durante 24 horas en placas de 96 pocillos. Todas las células se contaron al inicio del cocultivo y se diluyeron con medio X-Vivo-15 a una concentración de 7,5x10⁵ células/ml. Se combinaron 7,5x10⁴ células/pocillo (100 µl) de iDCS y células NCI-H929 pretratadas en cada pocillo en una placa de 96 pocillos. Las células cocultivadas se incubaron a 37 °C/5 % de CO₂ durante 24 horas. Un panel de citometría de flujo que consistía en CD1a, CD11c, CD40, CD80, CD83, CD86, HLA-DR, y CD14 se utilizó para evaluar la diferenciación y maduración de células dendríticas nuevas, bloqueadas con FcR en el FACS Canto II. Adicionalmente, se recogieron los sobrenadantes celulares, se congelaron a -20 °C y se analizaron para detectar IL-10 e IL-12p70 usando kits MSD.

El análisis de datos se realizó en Flow Jo v7.6.5 para el panel de citometría de flujo y utilizó la selección de células CD11c+ o HLA-DR+ para distinguir las células dendríticas de las células tumorales. Las células NCI-H929 son negativas para HLA-DR y tienen una expresión de CD11c mucho más baja que las células dendríticas, lo que permite que las dos poblaciones de células se seleccionen claramente. Los datos de IL-10 e IL-12p70 secretadas de los sobrenadantes en los ensayos de cocultivo se analizaron en MSD Discovery Workbench v4.0.12.

Estos resultados sugieren que la destrucción de células NCI-H929 con ADC de BCMA tiene un efecto estimulador sobre las células dendríticas y puede conducir a la activación de células dendríticas. Cuando se monitorizaron IL-12p70 e IL-10, IL-12p70 estuvo por debajo del límite de detección en todas las condiciones. Se pudo detectar IL-10 y hubo un efecto inhibitorio significativo de ADC de BCMA en la producción de IL-10. Sin embargo, este efecto puede no estar relacionado con la activación de células dendríticas por la muerte celular inmunogénica de células NCI-H929 inducida por ADC de BCMA ya que el efecto inhibitorio sobre IL-10 se observó con células NCI-H929 solas tratadas con ADC de BCMA. El efecto inhibitorio sobre la producción de IL-10 es beneficioso para estimular la respuesta inmunitaria. (Véanse la figura 2 y la figura 3)

Ejemplo 3

Los linfocitos T pueden activarse mediante la participación del receptor de linfocitos T (TCR) y las moléculas coestimuladoras expresadas en la superficie celular. Tras la activación de los linfocitos T, una serie de marcadores de superficie adicionales aumentan. El efecto *in vitro* de ADC de BCMA (anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF: GSK285791) sobre la activación y función de los linfocitos T se caracterizó mediante la monitorización de varios de estos marcadores asociados a la activación de los linfocitos T. Asimismo, tras la activación, los linfocitos T producen citocinas tales como IFN γ e IL-4. También se estudió el efecto de ADC de BCMA sobre las producciones de IFN γ e IL-4 en linfocitos T estimulados. Estos experimentos pueden proporcionar datos sobre el efecto de ADC de BCMA en la activación y función de los linfocitos T. Además, también se evaluó la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+ humanos tras la estimulación en presencia de ADC de BCMA. La sangre humana se obtuvo del programa de obtención de donantes de sangre en GlaxoSmithKline. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) de sangre completa humana mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll (GE Healthcare). El anticuerpo anti-CD3 humano (eBioscience, n.º de catálogo 16-0037-85, clon OKT3) diluido con tampón de recubrimiento (Biolegend, n.º de catálogo 421701) se recubrió en una placa de fondo plano de 96 pocillos durante la noche.

3.1 Efecto de ADC de BCMA sobre la activación de linfocitos T por estimulación con anti-CD3/anti-CD28 en PBMC

El ADC de BCMA (anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF: GSK285791) se probó en el ensayo de activación de linfocitos T de PBMC. En este estudio, el tratamiento con ADC de BCMA y la activación de PBMC se produjeron simultáneamente y los efectos se monitorizaron a las 24 y 72 horas. Este estudio se repitió dos veces (n=2) con sangre de dos donantes diferentes. En este estudio, se añadieron 100 µl de PBMC (2x10⁶ células/ml) en RPMI-1640 con FBS al 10 % (Hyclone; n.º de catálogo SH30071.03) en pocillos recubiertos con anticuerpo anti-CD3 con o sin 0,5 µg/ml de anticuerpo anti-CD28 soluble (eBioscience, n.º de catálogo 16-0289, clon CD28.2). Una solución madre de

9,6 mg/ml de ADC de BCMA o 4,6 mg/ml de control de IgG de Ab contra BCMA se diluyó primero en medio RPMI-1640 para obtener concentraciones de anticuerpos de 1 mg/ml que se diluyeron posteriormente en un volumen igual de medio RPMI-1640 para obtener concentraciones de anticuerpos de 60, 6 y 0,6 µg/ml. Se añadieron 100 µl de cada una de las soluciones finales de anticuerpos diluidos a 100 µl de PBMC en RPMI-1640/FBS al 10 % para obtener concentraciones finales de anticuerpos de 30, 3 y 0,3 µg/ml. Se incluyeron tres repeticiones técnicas para cada condición de ensayo. Las PBMC se cultivaron a 37 °C y 5 % de CO2 durante varios tiempos como se indica anteriormente. Las células se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos y se lavaron dos veces con 1 ml de tampón de tinción (BD Biosciences, n.º de catálogo 554656), se tiñeron con anticuerpos conjugados con fluorescencia o controles de isotipo (véase la sección 3.3. Fármacos y Materiales), y se incubaron durante 30 min en hielo. El análisis de inmunofluorescencia se realizó en un citómetro de flujo FACS CANTO II (BD Biosciences) y se analizó con el software DIVA (BD Biosciences). Se usó citometría de flujo para monitorizar el porcentaje de células CD4 o CD8 que expresan un marcador determinado y la intensidad de fluorescencia media (IFM) de este marcador en células CD4 o CD8.

3.2 Efecto de ADC de BCMA en la producción de IPN γ e IL-4 por linfocitos T tras estimulación con anti-CD3/anti-CD28 en PBMC

Este estudio se repitió dos veces (n=2) con sangre de dos donantes diferentes. Se añadieron 100 µl de PBMC (1×10^6 células/ml) en RPMI-1640 con FBS al 10 % en pocillos recubiertos con anticuerpo anti-CD3 con o sin 0,5 µg/ml de anticuerpo anti-CD28 soluble. A continuación se añadieron 100 µl de cada ADC de BCMA diluido (anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF: GSK285791) y soluciones de control de IgG (véase la sección 3.1 para el protocolo de dilución de anticuerpos) y las PBMC se cultivaron a 37 °C y 5 % de CO2 durante 48 horas y 72 horas. Se incluyeron tres repeticiones técnicas para cada condición de ensayo. Al final del estudio, las células se transfirieron, lavaron, tiñeron y analizaron por citometría de flujo como se describe en la sección 3.1. Para la tinción intracelular, las células se fijaron con tampón cytofix (BD Biosciences, n.º de catálogo 554655) a temperatura ambiente durante 20 minutos y se permeabilizaron con tampón de perm/de lavado (BD Biosciences, n.º de catálogo 554723) a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de teñirlas con anticuerpos o controles de isotipo.

3.3 Efecto de ADC de BCMA sobre la proliferación de linfocitos T tras la estimulación con anti-CD3/anti-CD28

Se recibieron linfocitos T CD4+ o CD8+ aislados de sangre periférica normal nueva y se contaron usando un Beckman Coulter ViCell y después se centrifugaron a 330 g durante 7 minutos. A continuación, las células se tiñeron con colorante de proliferación Cell Trace CFSE de Molecular Probes (n.º de cat. C34554) (5-10 µM) en PBS/BSA al 0,5 %. Las células se incubaron durante 5 minutos en hielo antes de una incubación adicional durante 5 minutos en hielo en RPMI 1640/FBS al 10 % frío. Se eliminó cualquier colorante libre mediante dos centrifugaciones celulares adicionales a 300 g durante 5 minutos. Las células se resuspendieron en medios completos RPMI 1640/FBS al 10 %/IL-2 (2,8 ng/ml). Después se sembraron las células (10^5 células/100 µl de volumen/pocillo) en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos recubiertas previamente con anti-CD3 (1 µg/ml) y anti-CD28 (1 µg/ml). El ADC de BCMA (anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF: GSK285791) se añadió a las células inmediatamente después de la siembra en placa y se incubó a 37 °C durante 96 horas.

Después de los 4 días de incubación, el sobrenadante celular se recogió y se congeló a menos 80 °C y las células se recogieron para la tinción de citometría de flujo. Se analizó utilizando un citómetro de flujo CANTO II con filtros de excitación y emisión de 488 nm apropiados para fluoresceína (FITC) para Cell Trace CFSE.

Los anticuerpos e isotipos para los marcadores monitorizados mediante análisis de citometría de flujo se enumeran en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2.

Marcador	Fluorescencia	Clon	Isotipo	Proveedor	N.º de catálogo
CD4	V450	SK3	IgG1 de ratón	BD Biosciences	651850
CD8	PerCP-Cy5.5	RPA-T8	IgG1 de ratón	BioLegend	301032
CD25	EP	BC96	IgG1 de ratón	eBioscience	12-0259-42
CD69	PE-Cy7	FN50	IgG1 de ratón	BioLegend	310912
PD-1	APC	EH12.2H7	IgG1 de ratón	BioLegend	329908
OX-40	FITC	ACT-35	IgG1 de ratón	eBioscience	11-1347-42
CTLA-4	EP	L3D10	IgG1 de ratón	BioLegend	349906
CD39	APC	A1	IgG1 de ratón	eBioscience	17-0399-42
CD73	PE-Cy7	AD2	IgG1 de ratón	BD Biosciences	561258
ICOS	FITC	Isa3	IgG1 de ratón	eBioscience	11-9948-42
CD137	EP	4B4-1	IgG1 de ratón	BD Biosciences	555956

(continuación)

Marcador	Fluorescencia	Clon	Isotipo	Proveedor	N.º de catálogo
LAG-3	APC	3DS223H	IgG1 de ratón	eBioscience	17-2239-42
TIM-3	FITC	F38-2E2	IgG1 de ratón	eBioscience	11-3109-42
CD4	PE-Cy5	OKT4	IgG2b de ratón	BioLegend	317412
IL-4	EP	8D4-8	IgG1 de ratón	BioLegend	500704
IPN γ	FITC	B27	IgG1 de ratón	BD Biosciences	554700

El porcentaje sin procesar y los datos de IFM para cada marcador en cada concentración de ADC de BCMA se compararon con el control de IgG correspondiente en el análisis estadístico. Para tener en cuenta la variabilidad de los diferentes donantes de sangre, se utilizó un modelo lineal de efectos mixtos para analizar los datos. Brevemente, el donante y la interacción entre el donante y el grupo (tratamiento con ADC de BCMA o control de IgG) se trataron como efectos aleatorios, y el grupo se trató como un efecto fijo en el modelo. Siguiendo el análisis del modelo de efectos mixtos, cada grupo de tratamiento con ADC de BCMA se comparó a continuación con el grupo con control de IgG. Debido a comparaciones múltiples, el método de Dunnett se usó para controlar la tasa de error de tipo 1 general. Los valores de p ajustados $\leq 0,05$ por el método de Dunnett se declararon significativos para el porcentaje o el valor de IFM en una concentración específica de ADC de BCMA. Se consideró que ADC de BCMA cambiaba significativamente la expresión de un marcador si al menos 2 de las 3 concentraciones de ADC de BCMA inducían un cambio estadísticamente significativo (valores $p \leq 0,05$) del porcentaje o valor de IFM del marcador.

Para el informe de datos, el porcentaje promedio o el valor promedio de IFM entre tres repeticiones técnicas se generó en cada concentración de ADC de BCMA y los valores de % de diferencia se calcularon como: % de diferencia = $(\text{Avg } 916 - \text{Avg IgG}) * 100 / \text{Avg IgG}$, donde Avg 916 y Avg IgG representan los valores promedio del grupo de tratamiento con ADC de BCMA y el grupo de control de IgG, respectivamente. Los valores de % de diferencia con diferentes donantes para un marcador dado a una concentración y punto de tiempo de ADC de BCMA dados se usaron para calcular el valor de % de diferencia promedio y el CV (coeficiente de variación) que se informaron en la figura 4A-C. Los valores de % de diferencia positivos y negativos representan el aumento y la disminución de un marcador, respectivamente.

El % de CD4 y el % de CD8 se midieron de forma independiente en tres grupos para cada experimento, realizando tres repeticiones técnicas en cada grupo. Cada grupo se analizó estadísticamente como se describe anteriormente. Los cambios en los valores de % de CD4 y % de CD8 se consideraron significativos si al menos 2 de los 3 grupos tenían cambios significativos (valores de $p \leq 0,05$). Para el informe de datos, se generó un CV agrupado tomando el promedio de CV para 3 grupos.

En este estudio, se caracterizó el efecto *in vitro* de ADC de BCMA sobre la activación y función de los linfocitos T monitorizando el efecto del compuesto sobre una serie de marcadores asociados con la activación de los linfocitos T. La mayoría de estos marcadores aumentan tras la activación de los linfocitos T. Estos marcadores incluyen los marcadores de activación de linfocitos T CD25 y CD69; los marcadores coinhibidores PD-1, CTLA-4; los marcadores coestimuladores ICOS, OX-40 y CD137; y los marcadores de agotamiento de linfocitos T TIM3 y LAG3. CD73 y CD39 son proteínas de superficie implicadas en la activación de la vía de la adenosina y se consideran moléculas coinhibidoras en la activación de los linfocitos T. La correlación entre su nivel de expresión y la activación de los linfocitos T se comprende menos. En general, los datos indican que ADC de BCMA tiene un efecto mínimo sobre la activación de linfocitos T CD4 y CD8 estimulados con anti-CD3/anti-CD28 en PBMC. ADC de BCMA no tiene un efecto significativo sobre la producción de IPN γ e IL-4 en células tanto CD4 como CD8 en PBMC después de la estimulación con anti-CD3/anti-CD28. Estos datos son coherentes con la falta de expresión de BCMA en linfocitos T humanos.

Ejemplo 4: Eficacia *in vivo* de ADC de BCMA en combinación con anticuerpo anti-OX40

Todos los procedimientos en animales se revisaron y aprobaron por el GSK Institutional Animal Care and Use Committee antes del inicio de los estudios.

4.1 Modelo singénico de EL4-Luc2-hBCMA en ratones

El propósito de estos experimentos fue evaluar las combinaciones descritas en el presente documento en modelos de ratones singénicos de tumorigénesis. EL4-Luc2 (Bioware Ultra EL4-luc2 n.º 58230C40) se transfectó con un plásmido que codifica BCMA humana. EL4 es una célula de linfoma de ratón inducida en un ratón C57BL por DBMA (ATCC TIB-39). El día 13, se pesaron ratones hembra C57BL/6 ($n=10$) y se inocularon en el flanco derecho con 1×10^5 de las células EL4-Luc2-hBCMA transducidas y se dejó crecer hasta que el volumen tumoral alcanzó $\sim 700 \text{ mm}^3$. El crecimiento tumoral se midió utilizando un calibrador digital "ProMax" de Fowler. Se midieron el largo (L) y el ancho (W) de los tumores para determinar el volumen tumoral usando la fórmula: Volumen tumoral = $0,52 \times L \times W^2$.

4.2 Pauta posológica

El día 0, cuando se logró el volumen tumoral diana, los ratones se dividieron de manera aleatoria en 12 grupos de

tratamiento. Los tratamientos se administraron el día 4, el día 7, el día 11 y el día 15. El volumen tumoral y el peso corporal se midieron comenzando el día 0 hasta el día 27, 3 veces por semana. Los animales se sacrificaron cuando un tumor alcanzó un volumen de 2000 mm³. La pauta posológica se resume en la tabla 3.

5

Tabla 3:

Grupo	Tratamiento	[mg/kg]	Días de tratamiento			
			Día 4	Día 7	Día 11	Día 15
1	Solución salina					
2	IgG1 de rata	5				
3	MMAF-IgG1 humana	15				
4	mAb anti-OX40 de ratón (BioCell n.º BE0031)	1				
4	MMAF-IgG1 humana	15				
5	mAb anti-OX40 de ratón (BioCell n.º BE0031)	5				
5	MMAF-IgG1 humana	15				
6	mAb anti-OX40 de ratón (BioCell n.º BE0031)	0,25				
6	MMAF-IgG1 humana	15				
7	IgG1 de rata	5				
7	MMAF-IgG1 humana	15				
8	GSK2857916	15				
9	IgG1 de rata	b				
9	GSK2857916	15				
10	mAb anti-OX40 de ratón (BioCell n.º BE0031)	5				
10	GSK2857916	15				
11	mAb anti-OX40 de ratón (BioCell n.º BE0031)	1				
11	GSK2857916	15				
12	mAb anti-OX40 de ratón (BioCell n.º BE0031)	0,25				
12	GSK2857916	15				

4.3 Resultados

Los resultados del ejemplo 4 se reproducen en la figura 5. La figura 5A representa el volumen tumoral. El eje X representa el número de días en el estudio y el eje Y representa el volumen tumoral (mm³). Cada línea en un solo gráfico en la figura 5A representa un único ratón (n=10 ratones para cada grupo de tratamiento). La figura 5B representa la tasa de supervivencia global. Estos resultados demuestran que la reducción del volumen tumoral aumenta ligeramente cuando un ACD de BCMA (anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF: GSK285791) se combina con un anticuerpo anti-OX40.

15

Ejemplo 5: Eficacia *in vivo* del anticuerpo anti-BCMA en combinación con el anticuerpo anti-PD-1

Todos los procedimientos en animales se revisaron y aprobaron por el GSK Institutional Animal Care and Use Committee antes del inicio de los estudios.

20

5.1 Modelo singénico de EL4-Luc2-hBCMA en ratones

Se usó el mismo modelo de EL4-Luc2-hBCMA en ratones como se describe en el ejemplo 4.

5.2 Pauta posológica

El día 0, cuando el volumen tumoral alcanzó un promedio de 200 mm³, los ratones se dividieron de manera aleatoria en 13 grupos de tratamiento. Los tratamientos se administraron en el día 0, el día 4, el día 8, el día 11, el día 15 y el día 17. Los días de tratamiento y el programa de dosificación se resumen en la tabla 4. El volumen tumoral y el peso corporal se midieron comenzando el día 0 hasta el día 57. Los animales se sacrificaron cuando un tumor alcanzó un volumen de 2000 mm³. La pauta posológica se resume en la tabla 4.

Tabla 4:

Grupo	Tratamiento	[mg/kg]	Días de tratamiento					
			Día 0	Día 4	Día 8	Día 11	Día 15	Día 17
1	Solución salina							
2	Anticuerpo de rata anti-IgG2a de ratón	10						
3	IgG-MMAF	15						
4	IgG-MMAF	15						
4	Anticuerpo de rata anti-IgG2a de ratón	10						
5	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						
6	GSK2857916	10						
7	GSK2857916	10						
7	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						
8	GSK2857916	15						
9	GSK2857916	15						
9	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						
10	GSK2857916	15						
10	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						
11	GSK2857916	15						
11	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						
12	GSK2857916	15						
12	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						
13	GSK2857916	15						
13	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						

5.3 Resultados

Los volúmenes tumorales resultantes para el ejemplo 5 se representan en la figura 6. El eje X representa el número de días en el estudio y el eje Y representa el volumen tumoral (mm³). Cada línea en un solo gráfico en la figura 6 representa un único ratón (n=10 ratones para cada grupo de tratamiento).

Ejemplo 6: Eficacia *in vivo* de las combinaciones

Todos los procedimientos en animales se revisaron y aprobaron por el GSK Institutional Animal Care and Use Committee antes del inicio de los estudios.

6.1 Modelo singénico de EL4-Luc2-hBCMA en ratones

Se usó el mismo modelo de EL4-Luc2-hBCMA en ratones como se describe en el ejemplo 4.

6.2 Pauta posológica

5

El día 0, cuando se logró el volumen tumoral diana, los ratones se dividieron de manera aleatoria en 14 grupos de tratamiento. Los tratamientos se administraron el día 0, el día 3, el día 7, el día 10, el día 14 y el día 17. El volumen tumoral y el peso corporal se midieron comenzando el día 0 hasta el día 102. Los animales se sacrificaron cuando un tumor alcanzó un volumen de 2000 mm³. La pauta posológica se resume en la tabla 4. La pauta posológica se resume

10

Tabla 5:

Grupo	Tratamiento	(mg/kg)	Días de tratamiento					
			0	3	7	10	14	17
1	Anticuerpo de rata anti-IgG2a de ratón	10						
2	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						
3	MMAF-IgG1 humana	15						
4	MMAF-IgG1 humana	15						
4	Anticuerpo de rata anti-IgG2a de ratón	10						
5	MMAF-IgG1 humana	15						
5	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						
6	GSK2857916	15						
7	GSK2857916	15						
7	Anticuerpo de rata anti-IgG2a de ratón	10						
8	GSK2857916	15						
8	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						
9	MMAF-IgG1 humana	15						
10	MMAF-IgG1 humana	15						
10	Anticuerpo de rata anti-IgG2a de ratón	10						
11	MMAF-IgG1 humana	15						
11	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						
12	GSK2857916	15						
13	GSK2857916	15						
13	Anticuerpo de rata anti-IgG2a de ratón	10						
14	GSK2857916	15						
14	Anticuerpo de rata anti-PD-1 de ratón (BioCel n.º BE0146)	10						

6.3 Resultados

15

Los volúmenes tumorales resultantes para el ejemplo 6 están representados por los gráficos en la figura 7. El eje X representa el número de días en el estudio y el eje Y representa el volumen tumoral (mm³). Cada línea en un solo gráfico en la figura 7 representa un único ratón (n=10 ratones para cada grupo de tratamiento). Los resultados demuestran que el tratamiento con una combinación de ADC de BCMA (anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF: GSK285791) y un anticuerpo anti-PD-1 da como resultado una reducción moderada y coherente en el volumen tumoral

20

ES 2 913 208 T3

en comparación con el tratamiento con ADC de BCMA (anticuerpo anti-BCMA conjugado con MMAF: GSK285791) solo o un anticuerpo anti-PD-1 solo.

Sumario de secuencias (**Tabla A**)

Descripción	Secuencia de aminoácidos	Secuencia polinucleotídica
CDRH1 de CA8	SEQ.ID.NO:1	n/a
CDRH2 de CA8	SEQ.ID.NO:2	n/a
CDRH3 de CA8	SEQ.ID.NO:3	n/a
CDRL1 de CA8	SEQ.ID.NO:4	n/a
CDRL2 de CA8	SEQ.ID.NO:5	n/a
CDRL3 de CA8	SEQ.ID.NO:6	n/a
dominio V _H de CA8 (murino)	SEQ.ID.NO:7	SEQ.ID.NO:8
dominio V _L de CA8 (murino)	SEQ.ID.NO:9	SEQ.ID.NO:10
V _H J0 humanizado de CA8	SEQ.ID.NO:11	SEQ.ID.NO:12
V _H J1 humanizado de CA8	SEQ.ID.NO:13	SEQ.ID.NO:14
V _H J2 humanizado de CA8	SEQ.ID.NO:15	SEQ.ID.NO:16
V _H J3 humanizado de CA8	SEQ.ID.NO:17	SEQ.ID.NO:18
V _H J4 humanizado de CA8	SEQ.ID.NO:19	SEQ.ID.NO:20
V _H J5 humanizado de CA8	SEQ.ID.NO:21	SEQ.ID.NO:22
V _H J6 humanizado de CA8	SEQ.ID.NO:23	SEQ.ID.NO:24
V _H J7 humanizado de CA8	SEQ.ID.NO:25	SEQ.ID.NO:26
V _H J8 humanizado de CA8	SEQ.ID.NO:27	SEQ.ID.NO:28
V _H J9 humanizado de CA8	SEQ.ID.NO:29	SEQ.ID.NO:30
V _L M0 humanizado de CA8	SEQ.ID. NO: 31	SEQ.ID.NO:32
V _L M1 humanizado de CA8	SEQ.ID. NO: 33	SEQ.ID.NO:34
V _L M2 humanizado de CA8	SEQ.ID. NO: 35	SEQ.ID.NO:36
TEV-Fc del DEC (1-53) de CD33-hBCMA de BCMA humana	SEQ.ID.NO:37	SEQ.ID.NO:38
TEV-Fc del DEC (4-53) de CD33-hBCMA de BCMA humana	SEQ.ID.NO:39	SEQ.ID.NO:40
TEV-Fc del DEC (4-52) de CD33-cyno-BCMA de BCMA de cyno	SEQ.ID.NO:41	SEQ.ID.NO:42
Cadena pesada humanizada J0 de CA8	SEQ.ID.NO:43	SEQ.ID.NO:44
Cadena pesada humanizada J1 de CA8	SEQ.ID.NO:45	SEQ.ID.NO:46
Cadena pesada humanizada J2 de CA8	SEQ.ID.NO:47	SEQ.ID.NO:48
Cadena pesada humanizada J3 de CA8	SEQ.ID.NO:49	SEQ.ID.NO:50
Cadena pesada humanizada J4 de CA8	SEQ.ID.NO:51	SEQ.ID.NO:52
Cadena pesada humanizada J5 de CA8	SEQ.ID.NO:53	SEQ.ID.NO:54
Cadena pesada humanizada J6 de CA8	SEQ.ID.NO:55	SEQ.ID.NO:56
Cadena pesada humanizada J7 de CA8	SEQ.ID.NO:57	SEQ.ID.NO:58
Cadena pesada humanizada J8 de CA8	SEQ.ID.NO:59	SEQ.ID.NO:60
Cadena pesada humanizada J9 de CA8	SEQ.ID.NO:61	SEQ.ID.NO:62
Cadena ligera humanizada M0 de CA8	SEQ.ID.NO:63	SEQ.ID.NO:64
Cadena ligera humanizada M1 de CA8	SEQ.ID.NO:65	SEQ.ID.NO:66
Cadena ligera humanizada M2 de CA8	SEQ.ID.NO:67	SEQ.ID.NO:68
dominio V _H de S307118G03 (murino)	SEQ.ID.NO:69	SEQ.ID.NO:70
dominio V _L de S307118G03 (murino)	SEQ.ID.NO:71	SEQ.ID.NO:72
cadena pesada de S307118G03 (quimérica)	SEQ.ID.NO:73	SEQ.ID.NO:74
cadena ligera de S307118G03 (quimérica)	SEQ.ID.NO:75	SEQ.ID.NO:76
V _H H0 humanizado de S307118G03	SEQ.ID.NO:77	SEQ.ID.NO:78
V _H H1 humanizado de S307118G03	SEQ.ID.NO:79	SEQ.ID.NO:80
V _H H2 de S307118G03	SEQ.ID.NO:81	SEQ.ID.NO:82
V _H H3 de S307118G03	SEQ.ID.NO:83	SEQ.ID.NO:84
V _H H4 de S307118G03	SEQ.ID.NO:85	SEQ.ID.NO:86
V _H H5 de S307118G03	SEQ.ID.NO:87	SEQ.ID.NO:88
V _L L0 humanizada de S307118G03	SEQ.ID.NO:89	SEQ.ID.NO:90
V _L L1 humanizada de S307118G03	SEQ.ID.NO:91	SEQ.ID.NO:92
CDRH1 de S307118G03	SEQ.ID.NO:93	n/a
CDRH2 de S307118G03	SEQ.ID.NO:94	n/a
CDRH3 de S307118G03	SEQ.ID.NO:95	n/a
CDRL1 de S307118G03	SEQ.ID.NO:96	n/a
CDRL2 de S307118G03	SEQ.ID.NO:97	n/a

ES 2 913 208 T3

CDRL3 de S307118G03	SEQ.ID.NO:98	n/a
CDRH3 H5 humanizada de S307118G03	SEQ.ID.NO:99	n/a
Cadena pesada humanizada H0 de S307118G03	SEQ.ID.NO:100	SEQ.ID.NO:101
Cadena pesada H1 humanizada de S307118G03	SEQ.ID.NO:102	SEQ.ID.NO:103
Cadena pesada H2 humanizada de S307118G03	SEQ.ID.NO:104	SEQ.ID.NO:105
Cadena pesada H3 humanizada de S307118G03	SEQ.ID.NO:106	SEQ.ID.NO:107
Cadena pesada H4 humanizada de S307118G03	SEQ.ID.NO:108	SEQ.ID.NO:109
Cadena pesada H5 humanizada de S307118G03	SEQ.ID.NO:110	SEQ.ID.NO:111
Cadena ligera L0 humanizada de S307118G03	SEQ.ID.NO:112	SEQ.ID.NO:113
Cadena ligera L1 humanizada de S307118G03	SEQ.ID.NO:114	SEQ.ID.NO:115
Cadena pesada variable murina de S332121F02	SEQ.ID.NO:116	SEQ.ID.NO:117
Cadena pesada variable quimérica de S332121F02	SEQ.ID.NO:118	SEQ.ID.NO:119
Cadena ligera variable murina de S332121F02	SEQ.ID.NO:120	SEQ.ID.NO:121
Cadena ligera variable quimérica de S332121F02	SEQ.ID.NO:122	SEQ.ID.NO:123
Cadena pesada variable murina de S322110D07	SEQ.ID.NO:124	SEQ.ID.NO:125
Cadena pesada quimérica de S322110D07	SEQ.ID.NO:126	SEQ.ID.NO:127
Cadena ligera variable murina de S322110D07	SEQ.ID.NO:128	SEQ.ID.NO:129
Cadena ligera quimérica de S322110D07	SEQ.ID.NO:130	SEQ.ID.NO:131
Cadena pesada variable murina de S332126E04	SEQ.ID.NO:132	SEQ.ID.NO:133
Cadena pesada quimérica de S332126E04	SEQ.ID.NO:134	SEQ.ID.NO:135
Cadena ligera variable murina de S332126E04	SEQ.ID.NO:136	SEQ.ID.NO:137
Cadena ligera quimérica de S332126E04	SEQ.ID.NO:138	SEQ.ID.NO:139
Cadena pesada variable murina de S336105A07	SEQ.ID.NO:140	SEQ.ID.NO:141
Cadena pesada quimérica de S336105A07	SEQ.ID.NO:142	SEQ.ID.NO:143
Cadena ligera variable murina de S336105A07	SEQ.ID.NO:144	SEQ.ID.NO:145
Cadena ligera quimérica de S336105A07	SEQ.ID.NO:146	SEQ.ID.NO:147
Cadena pesada variable murina de S335115G01	SEQ.ID.NO:148	SEQ.ID.NO:149
Cadena pesada quimérica de S335115G01	SEQ.ID.NO:150	SEQ.ID.NO:151
Cadena ligera variable murina de S335115G01	SEQ.ID.NO:152	SEQ.ID.NO:153
Cadena ligera quimérica de S335115G01	SEQ.ID.NO:154	SEQ.ID.NO:155
Cadena pesada variable murina de S335122F05	SEQ.ID.NO:156	SEQ.ID.NO:158
Cadena pesada quimérica de S335122F05	SEQ.ID.NO:158	SEQ.ID.NO:159
Cadena ligera variable murina de S335122F05	SEQ.ID.NO:160	SEQ.ID.NO:161
Cadena ligera quimérica de S335122F05	SEQ.ID.NO:162	SEQ.ID.NO:163
CDRH1 de S332121F02	SEQ.ID.NO: 164	n/a
CDRH2 de S332121F02	SEQ.ID.NO: 165	n/a
CDRH3 de S332121F02	SEQ.ID.NO: 166	n/a
CDRL1 de S332121F02	SEQ.ID.NO: 167	n/a
CDRL2 de S332121F02	SEQ.ID.NO: 168	n/a
CDRL3 de S332121F02	SEQ.ID.NO: 169	n/a
CDRH1 de S322110D07	SEQ.ID.NO: 170	n/a
CDRH2 de S322110D07	SEQ.ID.NO: 171	n/a
CDRH3 de S322110D07	SEQ.ID.NO: 172	n/a
S322110D07CDRL1	SEQ.ID.NO: 173	n/a
CDRL2 de S322110D07	SEQ.ID.NO: 174	n/a
CDRL3 de S322110D07	SEQ.ID.NO: 175	n/a
S332126E04CDRH1	SEQ.ID.NO: 176	n/a
CDRH2 de S332126E04	SEQ.ID.NO: 177	n/a
CDRH3 de S332126E04	SEQ.ID.NO: 178	n/a
CDRL1 de S332126E04	SEQ.ID.NO: 179	n/a
CDRL2 de S332126E04	SEQ.ID.NO: 180	n/a
CDRL3 de S332126E04	SEQ.ID.NO: 181	n/a
CDRH1 de S336105A07	SEQ.ID.NO: 182	n/a
CDRH2 de S336105A07	SEQ.ID.NO: 183	n/a
CDRH3 de S336105A07	SEQ.ID.NO: 184	n/a
CDRL1 de S336105A07	SEQ.ID.NO: 185	n/a
CDRL2 de S336105A07	SEQ.ID.NO: 186	n/a
CDRL3 de S336105A07	SEQ.ID.NO: 187	n/a
CDRH1 de S335115G01	SEQ.ID.NO: 188	n/a
CDRH2 de S335115G01	SEQ.ID.NO: 189	n/a
CDRH3 de S335115G01	SEQ.ID.NO: 190	n/a

CDRL1 de S335115G01	SEQ.ID.NO: 191	n/a
CDRL2 de S335115G01	SEQ.ID.NO: 192	n/a
CDRL3 de S335115G01	SEQ.ID.NO: 193	n/a
CDRH1 de S335122F05	SEQ.ID.NO: 194	n/a
CDRH2 de S335122F05	SEQ.ID.NO: 195	n/a
CDRH3 de S335122F05	SEQ.ID.NO: 196	n/a
CDRL1 de S335122F05	SEQ.ID.NO: 197	n/a
CDRL2 de S335122F05	SEQ.ID.NO: 198	n/a
CDRL3 de S335122F05	SEQ.ID.NO: 199	n/a
Variante N99D de la CDRH3 de CA8	SEQ.ID.NO:200	n/a
CDRH1 de pembrolizumab	SEQ.ID.NO:201	n/a
CDRH2 de pembrolizumab	SEQ.ID.NO:202	n/a
CDRH3 de pembrolizumab	SEQ.ID.NO:203	n/a
CDRL1 de pembrolizumab	SEQ.ID.NO:204	n/a
CDRL2 de pembrolizumab	SEQ.ID.NO:205	n/a
CDRL3 de pembrolizumab	SEQ.ID.NO:206	n/a
Cadena pesada variable (VH) de pembrolizumab	SEQ.ID.NO:207	n/a
Cadena ligera variable (VL) de pembrolizumab	SEQ.ID.NO:208	n/a
Cadena pesada de pembrolizumab	SEQ.ID.NO:209	n/a
Cadena ligera de pembrolizumab	SEQ.ID.NO:210	n/a
CDRH1 de nivolumab	SEQ.ID.NO:211	n/a
CDRH2 de nivolumab	SEQ.ID.NO:212	n/a
CDRH3 de nivolumab	SEQ.ID.NO:213	n/a
CDRL1 de nivolumab	SEQ.ID.NO:214	n/a
CDRL2 de nivolumab	SEQ.ID.NO:215	n/a
CDRL3 de nivolumab	SEQ.ID.NO:216	n/a
Cadena pesada variable (VH) de nivolumab	SEQ.ID.NO:217	n/a
Cadena ligera variable (VL) de nivolumab	SEQ.ID.NO:218	n/a
CDRH1 de 106-222	SEQ.ID.NO:219	n/a
CDRH2 de 106-222	SEQ.ID.NO:220	n/a
CDRH3 de 106-222	SEQ.ID.NO:221	n/a
CDRL1 de 106-222	SEQ.ID.NO:222	n/a
CDRL2 de 106-222	SEQ.ID.NO:223	n/a
CDRL3 de 106-222	SEQ.ID.NO:224	n/a
Cadena pesada variable de 106-222	SEQ.ID.NO:225	SEQ.ID.NO:226
Cadena ligera variable de 106-222	SEQ.ID.NO:227	SEQ.ID.NO:228
Cadena pesada variable de 106-222	SEQ.ID.NO:229	n/a
Cadena ligera variable de 106-222	SEQ.ID.NO:230	n/a
CDRH1 de 119-222	SEQ.ID.NO:231	n/a
CDRH2 de 119-222	SEQ.ID.NO:232	n/a
CDRH3 de 119-222	SEQ.ID.NO:233	n/a
CDRL1 de 119-222	SEQ.ID.NO:234	n/a
CDRL2 de 119-222	SEQ.ID.NO:235	n/a
CDRL3 de 119-222	SEQ.ID.NO:236	n/a
Cadena pesada variable de 119-222	SEQ.ID.NO:237	SEQ.ID.NO:238
Cadena ligera variable de 119-222	SEQ.ID.NO:239	SEQ.ID.NO:240
Cadena pesada variable de 119-222	SEQ.ID.NO:241	n/a
Cadena ligera variable de 119-222	SEQ.ID.NO:242	n/a
Cadena pesada de 106-222	SEQ.ID.NO: 243	n/a
Cadena ligera de 106-222	SEQ.ID.NO: 244	n/a

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED
- <120> TRATAMIENTOS DE COMBINACIÓN Y USOS Y MÉTODOS DE LOS MISMOS
- <130> PB65987 WO
- 10 <140>
- <141>

ES 2 913 208 T3

<150> 62/261481
<151> 01/12/2015

5 <160> 244
<170> PatentIn versión 3.5

10 <210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 1

Asn Tyr Trp Met His
1 5

15

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
20 <213> *Mus musculus*

<400> 2

Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

25

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
30 <213> *Mus musculus*

<400> 3

Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn
1 5 10

35

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 4

40

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
45 <213> *Mus musculus*

<400> 5

Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser
1 5

ES 2 913 208 T3

<210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 5
 <400> 6

Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp Thr
 1 5

<210> 7
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 10
 <400> 7

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 15

<210> 8
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 20
 <400> 8

ES 2 913 208 T3

gaggtgcagc tgcagcagag cggcgccgtg ctggccaggc cgggagctag cgtgaagatg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaaacagagg 120
 cccggccagg gactggagtg gatcggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccaagctg accgccgtga cctcaaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgac caacgaggac agcgccgtct attactgcac caggggcgcc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaat tggggccagg gaacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

5 <210> 9
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 9

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Glu Leu Val Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Asn 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 Gly Tyr Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

10
 15 <210> 10
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 10

ES 2 913 208 T3

gatatccagc tgaccagac cacaagcagc ctgagcgcct ccctgggcga cagggtgacc 60
 attagctgca gcgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
 gacggcaccg tggagctcgt gatctactac acctccaacc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
 aggttctctg gcagcggcag cggcaccgac tacagcctga ccatcggcta tctggagccc 240
 gaggacgtcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tgccttgac cttcggcggg 300
 ggctctaagc tggagattaa gcgt 324

5 <210> 11
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
 <400> 11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys 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 Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

15 <210> 12
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>

ES 2 913 208 T3

<221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 12

5

```

caggtgcagc tggtcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg      60
agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc      120

cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac      180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac      240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcg caggggcgcc      300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc      360
agc                                                                              363
  
```

<210> 13

<211> 121

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

15

<400> 13

```

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50                               55                               60

Lys 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 Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
                100                               105                               110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115                               120
  
```

ES 2 913 208 T3

<210> 14
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

10

<400> 14

caggtgcagc	tggtccagag	cggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcagctc	cgtgaaagtg	60
agctgcaagg	ccagcggcta	caccttcacc	aactactgga	tgcaactgggt	gaggcaggcc	120
ccgggacagc	gcctggagtg	gatggggcgc	acctacaggg	gccacagcga	cacctactac	180
aaccagaagt	tcaagggccg	ggtgaccatc	accgccgaca	agagcaccag	caccgcctac	240
atggaactga	gcagcctcag	gagcgaggac	accgctgtgt	attactgcgc	caggggcgcc	300
atctacaacg	gctacgacgt	gctggacaac	tggggccagg	gcacactagt	gaccgtgtcc	360
agc						363

<210> 15
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

20

<400> 15

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys 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

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 16
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 16

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggggcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggccc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

15 <210> 17
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

ES 2 913 208 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

5 <400> 17

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr 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

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

10 <210> 18
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 18

caggtgcagc tggccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatggggcgc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag ggcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

ES 2 913 208 T3

<210> 19
 <211> 121
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
 <400> 19

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

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

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

 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr 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

 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110

 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 15

 <210> 20
 <211> 363
 <212> ADN
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 25 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
 <400> 20

ES 2 913 208 T3

```

caggtgcagc tggccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg      60
agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc      120
cccggacagg gcctggagtg gatcggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac      180
aaccagaagt tcaagggcog ggcgaccctc accgcccaca cgagcaccag caccgcctac      240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggcgccc      300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc      360
agc                                                                           363

```

5 <210> 21
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 21

```

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
          50           55           60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr 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

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
          100          105          110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

15 <210> 22

ES 2 913 208 T3

<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

10 <400> 22

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg	60
agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcaactgggt gaggcaggcc	120
cccggacagg gcctggagtg gatggggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac	180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac	240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc	300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc	360
agc	363

15 <210> 23
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 23

ES 2 913 208 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys 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 Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 24
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 24

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc aactactgga tgcaactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagc gcctggagtg gatggggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc cagggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

15 <210> 25
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>

ES 2 913 208 T3

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 25

5

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys 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 Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26

<211> 363

10

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 26

ES 2 913 208 T3

```

caggtgcagc tggccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg      60
agctgcaagg ccagcgcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc      120
cccggacagg gcctggagtg gatgggccc acctacaggg gccacagcga cacctactac      180
aaccagaagt tcaaggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac      240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgccc caggggccc      300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc      360
agc                                                                           363

```

5 <210> 27
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 27

```

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50           55           60

Lys 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

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100          105          110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120

```

15 <210> 28
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 913 208 T3

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
<400> 28

caggtgcagc	tggtccagag	cggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggcagctc	cgtgaaagtg	60
agctgcaagg	ccagcggcta	caccttcacc	aactactgga	tgcactgggt	gaggcaggcc	120
cccggacagg	gcctggagtg	gatgggccc	acctacaggg	gccacagcga	cacctactac	180
aaccagaagt	tcaagggccg	ggtgaccatc	accgccgaca	agagcaccag	caccgcctac	240
atggaactga	gcagcctcag	gagcgaggac	accgctgtgt	attactgcac	caggggccc	300
atctacgacg	gctacgacgt	gctggacaac	tggggccagg	gcacactagt	gaccgtgtcc	360
agc						363

10 <210> 29
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

20 <400> 29

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr 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

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 30
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 30

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcaactggg gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatcggcgcc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccag gacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

15 <210> 31
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 913 208 T3

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 31

```

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
          20          25          30

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

Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50          55          60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
          85          90          95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
          100          105
  
```

10 <210> 32
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 32

20

```

gacatccaga tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc      60
attacctgct cgcagcagca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc      120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcaactcgg cgtgcccagc      180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat ttcaccctga ccatctccag cctgcagccc      240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag      300
ggacccaac  tggagatcaa gcgt                                     324
  
```

25 <210> 33
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

5 <400> 33

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	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Asn	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	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Arg	Lys	Leu	Pro	Trp
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg				
			100					105							

10 <210> 34
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 34

gacatccaga	tgaccagag	ccctagctca	ctgagcgcca	gcgtgggcga	cagggtgacc	60
attacctgct	cgccagcca	ggacatcagc	aactacctga	actggtacca	gcagaagccc	120
ggcaaggccc	ccaagctgct	gatctactac	acctccaacc	tgactccgg	cgtgccccagc	180
aggttcagcg	gaagcggcag	cggcaccgat	tacaccctga	ccatctccag	cctgcagccc	240
gaggacttcg	ccacctacta	ctgccagcag	tacaggaagc	tcccctggac	tttcggccag	300
ggcaccaaac	tggagatcaa	gcgt				324

20 <210> 35
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 913 208 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

5 <400> 35

```

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Asn 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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
                85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
                100           105
    
```

10 <210> 36
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 36

```

gacatccagc tgaccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc      60
attacctgct cgcagagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc      120
ggcaaggccc cggagctggt gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc      180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacaccctga ccatctccag cctgcagccc      240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag      300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt                                     324
    
```

25 <210> 37
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 37

ES 2 913 208 T3

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
20 25 30

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
35 40 45

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
50 55 60

Val Lys Gly Thr Asn Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Pro
65 70 75 80

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
85 90 95

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
100 105 110

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
115 120 125

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
130 135 140

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
145 150 155 160

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
165 170 175

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
180 185 190

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
195 200 205

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
210 215 220

ES 2 913 208 T3

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 225 230 235 240

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 245 250 255

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 260 265 270

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 275 280 285

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 290 295 300

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 305 310

- <210> 38
- <211> 930
- <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*

<400> 38

```

atgccgctgc tgctactgct gccctgctg tgggcagggg cgctagctat gctgcagatg      60
gccggccagt gcagccagaa cgagtacttc gacagcctgc tgcaagcctg catcccctgc      120
cagctgagat gcagcagcaa cacacctcct ctgacctgcc agagatactg caacgccagc      180
gtgaccaaca gcgtgaaggg caccaactcc ggagagaacc tgtacttcca aggggatccc      240
aaatcttggt acaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga      300
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacacc tcctgatctc cgggaccct      360
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      420
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac      480
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag      540
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc      600
aaagccaaag ggcagcccg agagccacag gtgtacacc tgccccatc cgggatgag      660
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      720
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaaact acaagaccac gcctcccgtg      780
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      840
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccaactacag      900
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa                                     930
    
```

ES 2 913 208 T3

<210> 39
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 39

Met	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Leu	Trp	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala
1			5						10					15	
Met	Ala	Gly	Gln	Cys	Ser	Gln	Asn	Glu	Tyr	Phe	Asp	Ser	Leu	Leu	His
			20					25					30		
Ala	Cys	Ile	Pro	Cys	Gln	Leu	Arg	Cys	Ser	Ser	Asn	Thr	Pro	Pro	Leu
		35					40					45			
Thr	Cys	Gln	Arg	Tyr	Cys	Asn	Ala	Ser	Val	Thr	Asn	Ser	Val	Lys	Gly
	50					55					60				
Thr	Asn	Ser	Gly	Glu	Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Asp	Pro	Lys	Ser	Cys
65					70					75					80
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
				85					90					95	
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
			100						105				110		
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		115					120					125			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	130					135					140				
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
145					150					155					160
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				165					170					175	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			180					185					190		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		195					200					205			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
	210					215						220			

ES 2 913 208 T3

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
225 230 235 240

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
245 250 255

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
260 265 270

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
275 280 285

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
290 295 300

Pro Gly Lys
305

- <210> 40
- <211> 921
- <212> ADN
- <213> *Homo sapiens*
- <400> 40

ES 2 913 208 T3

atgccgctgc tgctactgct gcccctgctg tgggcagggg cgctagctat ggccggccag 60
 tgcagccaga acgagtactt cgacagcctg ctgcacgcct gcatcccctg ccagctgaga 120
 tgcagcagca acacacctcc tctgacctgc cagagatact gcaacgccag cgtgaccaac 180
 agcgtgaagg gcaccaactc cggagagaac ctgtacttcc aaggggatcc caaatcttgt 240
 gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 300
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 360
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 420
 ggcgtaggag tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtataa cagcacgtac 480
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 540
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 600
 gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 660
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 720
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 780
 gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 840
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 900
 ctctccctgt ctccgggtaa a 921

<210> 41
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> *Macaca fascicularis*
 <400> 41

ES 2 913 208 T3

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15

Met Ala Arg Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His
20 25 30

Asp Cys Lys Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Thr Pro Pro Leu Thr
35 40 45

Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Met Thr Asn Ser Val Lys Gly Met
50 55 60

Asn Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Pro Lys Ser Cys Asp
65 70 75 80

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
85 90 95

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
100 105 110

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
115 120 125

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
130 135 140

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
145 150 155 160

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
180 185 190

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
195 200 205

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

<211> 451
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

10 <400> 43

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys 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 Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

ES 2 913 208 T3

210	215	220																	
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	225	230	235	240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	245	250	255	
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	260	265	270	
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	275	280	285	
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	290	295	300	
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	305	310	315	320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	325	330	335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	340	345	350	
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	355	360	365	
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	370	375	380	
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	385	390	395	400
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	405	410	415	
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	420	425	430	
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	435	440	445	
Pro	Gly	Lys														450			

<210> 44
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

ES 2 913 208 T3

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 44

5

```

caggtgcagc tgggccagag cggcgcgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg      60
agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc aactactgga tgcaactggg gaggcaggcc      120
cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac      180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgcgcaca agagcaccag caccgcctac      240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgctc caggggcgcc      300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc      360
agcgcacagc ccaagggcc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc      420
ggcggcacag ccgcctcggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg      480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc      540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgccca gcagcagcct gggcaccag      600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag      660
ccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga      720
ggccccagcg tgttctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc      780
cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac      840
tggctacgtg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccagga ggagcagtac      900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc      960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg ccctatcga gaaaaccatc     1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat     1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgctcgtgga agggcttcta ccccagcgac     1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct     1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga     1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac     1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag                                     1353

```

<210> 45

<211> 451

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 45

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys 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 Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

ES 2 913 208 T3

<210> 46
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

10

<400> 46

```

caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg      60
agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc      120
cccggacagg gcctggagtg gatgggccc acctacaggg gccacagcga cacctactac      180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac      240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggccc      300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc      360
agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc ccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc      420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg      480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc      540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcaccag      600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaaacacca aggtggacaa gaaggtggag      660
ccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga      720
ggccccagcg tgttcctggt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc      780
cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac      840
tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcacaat gccaagacca agcccaggga ggagcagtac      900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc      960
aaggagtaca agtctaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc     1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat     1080
gagctgacca agaaccagg gtccctgacc tgccctggtg agggcttcta cccagcgac     1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct     1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga     1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac     1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag                                     1353
  
```

15

<210> 47
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 47

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys 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

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

ES 2 913 208 T3

				245						250						255
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	
			260					265					270			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	
		275					280					285				
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	
	290					295					300					
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	
305					310					315					320	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	
				325					330					335		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	
			340					345					350			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	
		355					360					365				
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	
	370					375					380					
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	
385					390					395					400	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	
				405					410					415		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	
			420					425					430			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	
		435					440					445				
Pro	Gly	Lys														
	450															

<210> 48
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 48

5

```

caggtgcagc tggcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg      60
agctgcaagc ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcaactggg gaggcaggcc      120
cccggacagc gcctggagtg gatggggcgc acctacaggg gccacagcga cacctactac      180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac      240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggcgccc      300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc      360
agcggcagca ccaagggccc cagcgtgttc ccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc      420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg      480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc      540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgcca gcagcagcct gggcaccag      600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag      660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga      720
ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc      780
cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac      840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccaggga ggagcagtac      900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc      960
aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc     1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat     1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccctggtg agggcttcta cccagcgac     1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct     1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga     1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac     1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag                                     1353
    
```

<210> 49
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

15

<400> 49

ES 2 913 208 T3

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

ES 2 913 208 T3

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr 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

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

ES 2 913 208 T3

260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val 275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr 290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly 305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile 325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser 355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met 420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser 435	440	445
Pro Gly Lys 450		

5

<210> 50
 <211> 1353
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 50

ES 2 913 208 T3

caggtgcagc tgggccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60

agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcaactgggt gaggcaggcc 120

cccggacagg gcctggagtg gatggggcgc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180

aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240

atggaactga gcagcctcag gagcaggagc accgctgtgt attactgcac cagggggcgc 300

atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360

agcgccagca ccaagggcc cagcgtgttc ccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420

ggcgccacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480

tcttgaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcaccag 600

acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660

cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720

ggccccagcg tgttctctgt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780

cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840

tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccagga ggagcagtac 900

aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960

aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgctg cccctatcga gaaaaccatc 1020

agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080

gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtga agggcttcta ccccagcgac 1140

atgccctgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200

gtgctggaca gcgatggcag cttcttctctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320

accagaaga gcctgagcct gtccccctggc aag 1353

5 <210> 51
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 51

ES 2 913 208 T3

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

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

ES 2 913 208 T3

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr 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
 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

ES 2 913 208 T3

275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Lys
450

- <210> 52
- <211> 1353
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 52

ES 2 913 208 T3

caggtgcagc tgggccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcaactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatcggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggccc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcggcagca ccaaggcccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gaccaccagc 420
 ggcggcacag ccgcccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgcca gcagcagcct gggcaccag 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacia gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccoga gctgctggga 720
 ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagtccaac 840
 tggctacgtg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccagga ggagcagtac 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtga agggcttcta cccagcgcac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
 acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

- 5 <210> 53
- <211> 451
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 53

ES 2 913 208 T3

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

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

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

ES 2 913 208 T3

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr 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

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

ES 2 913 208 T3

290		295		300											
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330						335
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
			340					345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		355					360					365			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
	370					375					380				
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385					390					395					400
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
				405					410					415	
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
			420					425					430		
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
		435					440					445			
Pro	Gly	Lys													
		450													

- <210> 54
- <211> 1353
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 54

ES 2 913 208 T3

cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcaactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 aggccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gacaccagc 420
 gggggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcctggaaca gcgagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgccca gcagcagcct gggcaccag 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggaaa gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
 gggcccagcg tgttctgtt ccccccaag cctaaggaca cctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccagga ggagcagtac 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg ccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca cctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtga agggcttcta cccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgctggaca gcgatggcag cttcttctcgt tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
 acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

- <210> 55
- <211> 451
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 55

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

ES 2 913 208 T3

Lys 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 Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

ES 2 913 208 T3

caggtgcagc tggccagag cggcgcgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcaggac accgctgtgt attactgccc caggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcgcagca ccaagggccc cagcgtgttc ccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420

 ggcgccacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgcccga gcagcagcct gggcaccagc 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
 ggccccagcg tgttctctgt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccagggga ggagcagtac 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg ccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgctgtgga agggcttcta cccagcgcac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgctggaca gcgatggcag cttcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgtctc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
 acccagaaga gcctgagcct gtccccctggc aag 1353

5 <210> 57
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

 <400> 57

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

ES 2 913 208 T3

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

Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

ES 2 913 208 T3

caggtgcagc tgggccagag cggcgcgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgctc caggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcggcagca ccaagggcc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
 gggcggcacag ccgccctggg ctgcctgggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540

 agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggtg accgtgccca gcagcagcct gggcacccag 600
 acctacatct gtaactgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
 gggcccagcg tgttcctggt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccaggga ggagcagtac 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgggtg agggcttcta ccccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
 acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

- 5 <210> 59
- <211> 451
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

- <400> 59

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys 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

ES 2 913 208 T3

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

ES 2 913 208 T3

caggtgcagc tgggccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcgggcta caccttcacc aactactgga tgcaactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagc gcctggagtg gatggggccc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggggccc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcggcagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
 ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtggtg accgtgcccga gcagcagcct gggcaccag 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
 ggccccagcg tgttcctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccagggga ggagcagtac 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtga agggcttcta ccccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgctggaca gcgatggcag cttcttcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac 1320
 acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

- 5 <210> 61
- <211> 451
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 61

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr 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

Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 105

ES 2 913 208 T3

caggtgcagc tgggccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatcggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
 aaccagaagt tcaagggccg ggcgacctc accgcccaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gacgaggac accgctgtgt attactgcac cagggggcgc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcgccagca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
 gggggcacag ccgccctggg ctgcctgggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tccctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggtg accgtgccca gcagcagcct gggcaccag 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaagtgagg 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgcccccca gctgctggga 720
 ggccccagcg tgttcctggt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagtccaac 840
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgtaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgggtg agggcttcta ccccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgctggaca gcgatggcag cttcttctctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
 tggcagcag gcaacgtggt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1320
 acccagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

- 5 <210> 63
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 63

ES 2 913 208 T3

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 64
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>

ES 2 913 208 T3

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 64

5

```
gacatccaga tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggoga cagggtgacc      60
attacctgct cgcgagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc      120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcaactcgg cgtgcccagc      180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat ttcacctga ccatctccag cctgcagccc      240
gaggacttog ccacctaacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag      300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc      360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac      420
ccccgggagg ccaagtgca gtggaagggtg gacaatgcc tgcagagcgg caacagccag      480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc      540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc      600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc                          642
```

<210> 65

<211> 214

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 65

ES 2 913 208 T3

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Asn 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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 66
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

5 <400> 66

```

gacatccaga tgacctagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc      60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc      120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc      180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacaccctga ccatctccag cctgcagccc      240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag      300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc      360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac      420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgcc tgcagagcgg caacagccag      480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc      540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc      600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc                          642
    
```

10 <210> 67
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 67

```

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
          20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Val Ile
          35           40           45
Tyr Tyr Thr Ser Asn 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
    
```

20

ES 2 913 208 T3

gacatccagc tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
 attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccgagctggt gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgcccagc 180
 aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacaccctga ccatctccag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag 300
 ggacacaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
 agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
 ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 69
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 69

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ala
 115

ES 2 913 208 T3

5 <210> 70
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 70

gaggtccagt tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaagtgggt gaagcagagc 120
 catgaaaga gccttgagt gattggagag atttatccta ataatggtgg tattacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaatggttac 300
 gagtttgttt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca 345

10 <210> 71
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 71

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly 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 Ser 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 Ser Asn Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

20 <210> 72
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

ES 2 913 208 T3

<400> 72

gatatccaga tgacacagac tgcacacctc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc	60
atcagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct	240
gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggac gttcgggtgga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa acgg	324

5 <210> 73
<211> 445
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

15 <400> 73

ES 2 913 208 T3

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125
 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 74
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

ES 2 913 208 T3

<400> 74

gaggtccagt tgcaacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
 tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaagtgggt gaagcagagc 120
 catggaaaga gccttgagtg gattggagag atttatccta ataatggtgg tattacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaatggttac 300
 gagtttgttt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgcagcaa aacaacagcc 360
 cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcggcac agccgccctg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaagtggt agcccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg 720
 ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtaag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc taccacagc acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
 ctgtcccctg gcaag 1335

5 <210> 75
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

15 <400> 75

ES 2 913 208 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly 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 Ser 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 Ser Asn Leu Glu Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 76
 <211> 642
 <212> ADN

ES 2 913 208 T3

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
5 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

<400> 76

gatatccaga tgacacagac tgcacacctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc	60
atcagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca	120
gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct	240
gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tataagtaagc ttccgtggac gttcgggtga	300
ggcaccaagc tggagctgaa acgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc	360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac	420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgcc tgcagagcgg caacagccag	480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc	540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc	600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc	642

10 <210> 77
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

20 <400> 77

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys 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 Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

5 <210> 78
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

15 <400> 78

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggctccag cgtgaagggtg 60

agctgcaagg ctagcggcgg caccttcagc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120

cccggccagg gactggagtg gatgggagc atctaccca acaacggggg catcacctac 180

aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240

atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 300

gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

20 <210> 79
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

ES 2 913 208 T3

<400> 79

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys 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 Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

5

<210> 80
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

15

<400> 80

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggctccag cgtgaagtg 60
 agctgcaagg cttagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagc atctaccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcdc caggggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

20

<210> 81
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

5

<400> 81

```

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

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

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

Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                               55                               60

Lys 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 Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
                100                               105                               110

Val Ser Ser
                115
    
```

10 <210> 82
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

20 <400> 82

```

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggctccag cgtgaaggtg      60
agctgcaagg ctagegggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc      120
cccggccagg gactggagtg gatgggagcag atctacccca acaacggggg catcacctac      180
aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac      240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgctc caacggctac      300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc                        345
    
```

ES 2 913 208 T3

<210> 83
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
 10
 <400> 83

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

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

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

 Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

 Lys Gly Arg Ala 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 Tyr Cys
 85 90 95

 Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

 Val Ser Ser
 115

 <210> 84
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
 20
 <400> 84

caggtgcagc tgggtcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggtccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gataggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcdc caacggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgacctgtt ccagc 345

5 <210> 85
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 85

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	20	25	30	
Tyr	Met	Lys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	35	40	45	
Gly	Glu	Ile	Tyr	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Ile	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	50	55	60	
Lys	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	Asp	Gly	Tyr	Glu	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	100	105	110	
Val	Ser	Ser														115			

15 <210> 86
 <211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

5 <400> 86

```

cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggctccag cgtgaaggtg      60
agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc      120
cccggccagg gactggagtg gatggcgag atctacccca acaacggggg catcacctac      180
aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac      240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cgacggctac      300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc                        345
    
```

10 <210> 87
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 87

```

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

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

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

      Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
              50              55              60

      Lys Gly Arg Ala 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 Tyr Cys
              85              90              95

      Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
              100              105              110

      Val Ser Ser
              115
    
```

20 <210> 88

<211> 345
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

10 <400> 88

```

caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg      60
agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc      120
cccggccagg gactggagtg gatagggcag atctaccca acaacggggg catcacctac      180
aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac      240
atggaactga gcagcctgag gagcggaggac accgccgtgt actactgcdc caacggctac      300
gagttcgact attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc                        345
    
```

15 <210> 89
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 89

```

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 Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20          25          30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35          40          45
Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100         105
    
```

25 <210> 90

ES 2 913 208 T3

<211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

10 <400> 90

```

gacatccaga tgaccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgact      60
atcacctgca ggcctccca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc      120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgcccagc      180
aggttctccg gcagcggcag cggaaccgac ttcaccctga ccattagcag cctccagccc      240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgcctggac cttcggccag      300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt                                           324
  
```

<210> 91
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

20 <400> 91

```

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 Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
                20           25           30

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
                100           105
  
```

25 <210> 92

ES 2 913 208 T3

<211> 324
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

10 <400> 92

gacatccaga tgacccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgact	60
atcacctgca gcgcctcca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc	120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgcccagc	180
aggttctccg gcagcggcag cggaaccgac tacaccctga ccattagcag cctccagccc	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgccctggac cttcggccag	300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt	324

<210> 93
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 93

Asp Tyr Tyr Met Lys	
1	5

20

<210> 94
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 94

Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys			
1	5	10	15

Gly

30

<210> 95
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 95

Gly Tyr Glu Phe Val Tyr	
1	5

40 <210> 96
 <211> 11

ES 2 913 208 T3

<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5 <400> 96

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 97
<211> 7
10 <212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 97

Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5

15

<210> 98
<211> 9
20 <212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 98

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp Thr
1 5

25

<210> 99
<211> 6
30 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

35 <400> 99

Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5

40 <210> 100
<211> 445
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
45 <221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 100

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys 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 Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

ES 2 913 208 T3

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 913 208 T3

<210> 101
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

10

<400> 101

caggtgcagc	tggtgcagag	cggcgccgaa	gtgaagaagc	ccggtccag	cgtgaaggtg	60
agctgcaagg	ctagcggcgg	caccttcagc	gactactaca	tgaagtgggt	gaggcaggcc	120
cccggccagg	gactggagtg	gatgggagag	atctaccca	acaacggggg	catcacctac	180
aaccagaagt	tcaaggcag	ggtgaccatc	accgccgaca	aaagcaccag	caccgcctac	240
atggaactga	gcagcctgag	gagcgaggac	accgccgtgt	actactgcgc	caggggctac	300
gagttcgtgt	attggggcca	gggcacacta	gtgaccgtgt	ccagcgccag	caccaagggc	360
cccagcgtgt	tccccctggc	ccccagcagc	aagagcacca	gcggcggcac	agccgccctg	420
ggctgcctgg	tgaaggacta	cttccccgaa	ccggtgaccg	tgtcctggaa	cagcggagcc	480
ctgaccagcg	gcgtgcacac	cttccccgcc	gtgctgcaga	gcagcggcct	gtacagcctg	540
agcagcgtgg	tgaccgtgcc	cagcagcagc	ctgggcaccc	agacctacat	ctgtaacgtg	600
aaccacaagc	ccagcaacac	caaggtggac	aagaaggtgg	agcccaagag	ctgtgacaag	660
accacacct	gccccccctg	ccctgcccc	gagctgctgg	gaggccccag	cgtgttcctg	720
ttcccccca	agcctaagga	caccctgatg	atcagcagaa	cccccgaggt	gacctgtgtg	780
gtggtggatg	tgagccacga	ggaccctgag	gtgaagttca	actggtacgt	ggacggcgtg	840
gaggtgcaca	atgccaagac	caagcccag	gaggagcagt	acaacagcac	ctaccgggtg	900
gtgtccgtgc	tgaccgtgct	gcaccaggat	tggctgaacg	gcaaggagta	caagtgtgtaag	960
gtgtccaaca	aggccctgcc	tgccctatc	gagaaaacca	tcagcaaggc	caagggccag	1020
cccagagagc	cccaggtgta	caccctgccc	cctagcagag	atgagctgac	caagaaccag	1080
gtgtccctga	cctgcctggg	gaagggcttc	taccccagcg	acatcgccgt	ggagtgggag	1140
agcaacggcc	agcccagaaa	caactacaag	accaccccc	ctgtgctgga	cagcgatggc	1200
agcttcttcc	tgtacagcaa	gctgaccgtg	gacaagagca	gatggcagca	gggcaacgtg	1260
ttcagctgct	ccgtgatgca	cgaggccctg	cacaatcact	acaccagaa	gagcctgagc	1320
ctgtcccctg	gcaag					1335

15

<210> 102
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 102

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys 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 Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5 <210> 103
- <211> 1335
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <221> fuente

ES 2 913 208 T3

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 103

```

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggctccag cgtgaaggtg      60
agctgcaagg ctagcgggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc      120
cccggccagg gactggagtg gatgggagag atctacccca acaacggggg catcacctac      180
aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac      240
atggaactga gcagcctgag gagcaggagc accgccgtgt actactgcgc caggggctac      300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc      360
cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gggcggcac agccgccctg      420
ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa cgggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc      480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg      540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg      600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag      660
accacacact gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg      720
ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg      780
gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg      840
gaggtgcaca atgccaaagc caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg      900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag      960
gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caaggccag      1020
cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag      1080
gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc taccagcagc acatcgccgt ggagtgggag      1140
agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc      1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg      1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc      1320
ctgtcccctg gcaag      1335

```

5

<210> 104

<211> 445

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 104

```

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

```

ES 2 913 208 T3

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

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

Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys 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 Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

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

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

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5 <210> 105
- <211> 1335
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 105

ES 2 913 208 T3

cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccgggtccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgcgcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcmc caacggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgcag caccaagggc 360
 cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcggcac agccgcctg 420
 gggtgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttctctg 720
 tccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtggtgatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtaag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgcc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc taccagcagc acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaacggcc agcccagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
 ctgtcccctg gcaag 1335

- 5 <210> 106
- <211> 445
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <221> fuente
- <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 106

ES 2 913 208 T3

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

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

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

ES 2 913 208 T3

Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala 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 Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- <210> 107
- <211> 1335
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 107

ES 2 913 208 T3

cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggctccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagc ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcagcc 120
 cccggccagc gactggagt gataggcag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgcoctgt actactgctc caacggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
 cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcgccac agccgccctg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480

 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaactgt 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttcctg 720
 tccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtggtgatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaaagc caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtaag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgccccatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgcc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc taccacagc acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaacggcc agcccagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
 ctgtcccctg gcaag 1335

- <210> 108
- <211> 445
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

- <400> 108

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

ES 2 913 208 T3

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

Ala Asp Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

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

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

- <210> 109
- <211> 1335
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 109

ES 2 913 208 T3

caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggctccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatgggagag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcmc cgacggctac 300
 gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
 cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcgccac agccgcctg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa cgggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacctg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
 acccacact gccccctg cctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttctg 720
 tcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtggtggatg tgagccacga ggacctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtaag 960
 gtgtccaaca aggccctgcc tgcccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc taccagcagc acatcgccgt ggagtgggag 1140
 agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
 ctgtcccctg gcaag 1335

- <210> 110
- <211> 445
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 110

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Ala 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 Tyr Cys
 85 90 95

Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

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

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

- <210> 111
- <211> 1335
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

- <400> 111

ES 2 913 208 T3

caggtgcagc tggcgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggctccag cgtgaaggctg 60
 agctgcaagg ctagcggcta caccttcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
 cccggccagg gactggagtg gatagcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
 aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgctc caacggctac 300
 gagttcact attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
 cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcgccac agccgcctg 420
 ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
 agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacctg 600
 aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agccaagag ctgtgacaag 660
 acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg 720
 tccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
 gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
 gaggtgcaca atgccaagac caagcccagc gagcagcagc acaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag 960

 gtgtccaaca aggccctgcc tggccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
 gtgtccctga cctgcctggt gaagggcttc taccacagcg acatgccctg ggagtgggag 1140
 agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcagatggc 1200
 agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacctg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaaa gagcctgagc 1320
 ctgtcccctg gcaag 1335

- <210> 112
- <211> 214
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"
- <400> 112

ES 2 913 208 T3

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 Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 113
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 913 208 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

5

<400> 113

gacatccaga tgacccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgact	60
atcacctgca ggcctccca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc	120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgccagc	180
aggttctccg gcagcggcag cggaaaccgac ttcaccctga ccattagcag cctccagccc	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgcctggac cttcggccag	300
ggcacaaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc	360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac	420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgcc tgcagagcgg caacagccag	480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc	540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc	600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc	642

10

<210> 114

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

<400> 114

ES 2 913 208 T3

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 Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Ser 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 Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 115
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

5 <400> 115

```

gacatccaga tgaccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgact      60
atcacctgca ggcctccca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc      120
ggcaaggccc ctaagtgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgcccagc      180
aggttctccg gcagcggcag cggaaccgac tacaccctga ccattagcag cctccagccc      240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgcctggac cttcggccag      300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc      360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac      420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag      480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc      540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc      600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc                          642
    
```

10 <210> 116

<211> 118

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

15 <400> 116

```

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

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50                55                60

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

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

Ala Arg Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100                105                110
    
```

ES 2 913 208 T3

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 117
<211> 354
<212> ADN
<213> *Mus musculus*
<400> 117

gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgtg ctggtgaagc ctggagccag cgtgaaaatg 60
agctgcgaag ccagcggcta caccttcacc gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
cacggcaaga ccctggagtg gatcggcgtg atcaaccctt acaacggggg caccgactac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggcactctg accgtggaca agagctccag caccgcctac 240
atggaactga acagcctcac ctctgaggac agcgcctctt attactgcgc caggagcgtg 300
10 tacgactacc ccttcgacta ctggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagc 354

15 <210> 118
<211> 448
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
<400> 118

ES 2 913 208 T3

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

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

<210> 119
<211> 1344
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

<400> 119

ES 2 913 208 T3

gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgtg ctggtgaagc ctggagccag cgtgaaaatg 60
agctgcgaag ccagcggcta caccttcacc gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
cacggcaaga ccctggagtg gatcggcgtg atcaaccctt acaacggggg caccgactac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccactctg accgtggaca agagctccag caccgcctac 240
atggaactga acagcctcac ctctgaggac agcgcctctt attactgctc caggagcgtg 300
tacgactacc ccttcgacta ctggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagcggcagc 360
accaagggcc ccagcgtgtt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
gccgccctgg gctgcctggg gaaggactac ttccccgaac cggtgaccgt gtccctggaac 480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540
tacagcctga gcagcgtggg gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagagc 660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgcccccg agctgctggg agggccccagc 720
gtgttcctgt tcccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgaggtg 780
acctgtgtgg tgggtgatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagttaa ctggtacgtg 840
gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960

aagtgtaagg tgtccaacaa ggccctgcct gccctatcg agaaaacat cagcaaggcc 1020
aagggccagc ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtg aagggttctt accccagcga catcgccgtg 1140
gagtgaggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200
agcgatggca gcttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta caccagaag 1320
agcctgagcc tgtcccctgg caag 1344

<210> 120

<211> 111

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 120

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

5 <210> 121
<211> 336
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 121

gacatcgtcc tgaccagag ccccgccagc ctggccgtga gcctgggcca gagggccaca 60
atcagctgca gggcctctga gtccgtgagc atccacggca cccacctgat gcaactggtat 120
cagcagaagc cgggccagcc tccaagctg ctgatctacg ccgccagcaa cctggagagc 180
ggcgtgcccg ctaggttcag cggaagcggc agcgagaccg acttcaccct gaacatccac 240
cccgtggag aggaagacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggaccccagg 300
10 accttcggcg ggggcaccaa gctcgagatt aagcgt 336

15 <210> 122
<211> 237
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo químico sintético"
<400> 122

ES 2 913 208 T3

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val
 20 25 30

Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
 35 40 45

Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly
 65 70 75 80

Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu
 85 90 95

Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln
 100 105 110

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

Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 130 135 140

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 145 150 155 160

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 165 170 175

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 180 185 190

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 195 200 205

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
 210 215 220

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 123
 <211> 711
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 913 208 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
 5 <400> 123

 atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60
 atcgtcctga cccagagccc cgccagcctg gccgtgagcc tgggccagag ggccacaatc 120
 agctgcaggg cctctgagtc cgtgagcatc cacggcacc acctgatgca ctggtatcag 180
 cagaagcccg gccagcctcc caagctgctg atctacgccg ccagcaacct ggagagcggc 240
 gtgcccgcta ggttcagcgg aagcggcagc gagaccgact tcaccctgaa catccacccc 300
 gtggaggagg aagacgccgc cacctacttc tgccagcaga gcatcgagga cccagaggacc 360
 ttcggcgggg gcaccaagct cgagattaag cgtacgggtg ccgccccag cgtgttcac 420
 ttcccccca gcgatgagca gctgaagagc ggcaccgcca gcgtggtgtg tctgctgaac 480
 aatttctacc cccgggaggc caagtgagcag tggaaagggtg acaatgcctt gcagagcggc 540
 aacagccagg agagcgtgac cgagcaggac agcaaggact ccacctacag cctgagcagc 600
 accctgacc tgagcaaggc cgactacgag aagcacaagg tgtacgcctg tgaggtgacc 660
 caccagggcc tgtccagccc cgtgaccaag agcttcaacc ggggcgagtg c 711

10 <210> 124
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 124

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

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

ES 2 913 208 T3

Ser Ile Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Asp Pro Ile Tyr Asn His Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ala Thr Gly Thr Asp Trp Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 125
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 125

gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgag ctggtgaaac ccggcaccag cgtgaagatc 60
 ccctgcaaga cctctggcta catcttcacc gactacagca tcgactgggt gaagcagagc 120
 cacggcaagt ctctggagtg gattggggac atcgaccca actacggcga ccccatctac 180
 aaccacaagt tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca ggagcagcag caccgcctac 240
 atggaactca ggagcctgac cagcgaggac accgccgtgt atttttgcgc caggagggcc 300
 accggcactg attggttcgc cttctggggc cagggcacac tagtgaccgt gtccagc 357

10

15 <210> 126
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

20

<400> 126

ES 2 913 208 T3

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

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

Ser Ile Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

ES 2 913 208 T3

		35						40						45				
Gly	Asp	Ile	Asp	Pro	Asn	Tyr	Gly	Asp	Pro	Ile	Tyr	Asn	His	Lys	Phe			
	50					55					60							
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Arg	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr			
	65				70					75					80			
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys			
				85					90					95				
Ala	Arg	Arg	Ala	Thr	Gly	Thr	Asp	Trp	Phe	Ala	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly			
			100					105					110					
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe			
		115					120					125						
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu			
	130					135					140							
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp			
	145				150					155					160			
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu			
				165					170					175				
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser			
			180					185					190					
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro			
		195					200					205						
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys			
	210					215					220							
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro			
	225				230					235					240			
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser			
				245					250					255				
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp			
			260					265						270				
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn			
		275					280					285						

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

- <210> 127
- <211> 1347
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
- <400> 127

ES 2 913 208 T3

gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgag ctggtgaaac ccggcaccag cgtgaagatc 60
 ccctgcaaga cctctggcta catcttcacc gactacagca tcgactgggt gaagcagagc 120
 cacggcaagt ctctggagtg gattggggac atcgaccca actacggcga ccccatctac 180
 aaccacaagt tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca ggagcagcag caccgcctac 240

atggaactca ggagcctgac cagcgaggac accgccgtgt atttttgctc caggagggcc 300
 accggcactg attggttcgc cttctggggc cagggcacac tagtgaccgt gtccagcgcc 360
 agcaccaagg gccccagcgt gttccccctg gccccagca gcaagagcac cagcggcggc 420
 acagccgccc tgggtgcct ggtgaaggac tacttccccg aaccggtgac cgtgtcctgg 480
 aacagcggag ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ccgtgctgca gagcagcggc 540
 ctgtacagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg cccagcagca gcctgggcac ccagacctac 600
 atctgtaacg tgaaccacaa gccagcaac accaaggtgg acaagaaggt ggagcccaag 660
 agctgtgaca agaccacac ctgccccccc tgcctgccc ccgagctgct gggaggcccc 720
 agcgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag 780
 gtgacctgtg tgggtgtgga tgtgagccac gaggaccctg aggtgaagtt caactggtac 840
 gtggacggcg tggaggtgca caatgccaa accaagccca gggaggagca gtacaacagc 900
 acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag 960
 tacaagtgta aggtgtccaa caaggccctg cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag 1020
 gccaaaggcc agcccagaga gcccaggtg tacaccctgc ccctagcag agatgagctg 1080
 accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggct tctaccagcag cgacatcgcc 1140
 gtggagtggg agagcaacgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
 gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 1260
 cagggcaacg tgttcagctg ctccgtgatg cagcaggccc tgcacaatca ctacaccag 1320
 aagagcctga gcctgtcccc tggcaag 1347

5 <210> 128
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 128

ES 2 913 208 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Thr Ile Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Gly Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 100 105

5 <210> 129
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 129

gacatccaga tgaccagag ccccgctagc ctcagcgtgt ccgtcggcga gaccgtgacc 60
 atcacctgca gggccagcga gaacatctac aacaacctgg cctggatatca gcagaagcag 120
 ggcaaaagcc cccagctgct ggtgtacgcc gccaccatc tggccgacgg cgtgccagc 180
 aggttctctg gaagcggcag cggcacccag tacagcctga agatcaacag cctgcagagc 240
 ggggacttcg gcacctacta ctgccagcac ttctggggca ctcccctgac ctcggagcc 300
 10 ggcaccaagc tggagctgaa gcgt 324

15 <210> 130
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
 <400> 130

ES 2 913 208 T3

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

 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
 20 25 30

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

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

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

 Gly Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
 85 90 95

 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 131
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 913 208 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
 5 <400> 131

```

gacatccaga tgaccagag ccccgctagc ctcagcgtgt ccgtcggcga gaccgtgacc      60
atcacctgca gggccagcga gaacatctac aacaacctgg cctggtatca gcagaagcag      120
ggcaaaagcc cccagctgct ggtgtacgcc gccaccattc tggccgacgg cgtgccagc      180
aggttctctg gaagcggcag cggcaccagc tacagcctga agatcaacag cctgcagagc      240
ggggacttcg gcacctacta ctgccagcac ttctggggca ctcccctgac cttcggagcc      300
ggcaccaagc tggagctgaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc      360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac      420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag      480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc      540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc      600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc                          642
  
```

10 <210> 132
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 132

ES 2 913 208 T3

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ser 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 Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ile Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 133
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 133
 cagggtgcagc tccagcagcc cggagccgaa ctggtgaagc ccggagccag cgtcaaactg 60
 tctctgcaagg ccagcgggcta caccttcacc aactactgga tgcaactgggt gaagcagagg 120
 cccggccagc gcctggagtg gatcggcatc atccacccca acagcgggag caccaactac 180
 aacgagaagt tcaagagcaa ggccaccctg accgtggaca agagcagcag cactgcctac 240
 atgcagctga gcagcctgac cagcaggagac agcgtgtgt actactgcgc caggggcatc 300
 tacgactacc ccttcgccta ttggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagc 354

10
 15 <210> 134
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
 <400> 134

ES 2 913 208 T3

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

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

Lys Ser 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 Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ile Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 913 208 T3

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 135
 <211> 1344
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
 5 <400> 135

```

cagggtgcagc tccagcagcc cggagccgaa ctggtgaagc ccggagccag cgtcaaactg      60
tcctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaagcagagg      120
cccggccagg gcctggagtg gatcggcatc atccaccca acagcgggag caccaactac      180
aacgagaagt tcaagagcaa ggccaccctg accgtggaca agagcagcag cactgcctac      240
atgcagctga gcagcctgac cagcaggac agcgtgtgt actactgctc caggggcatc      300
tacgactacc ccttcgcta ttggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagcggcagc      360
accaagggcc ccagcgtgtt cccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca      420
gccgcctgg gctgcctggg gaaggactac ttccccgaac cggtgaccgt gtcctggaac      480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccc tgctgcagag cagcggcctg      540
tacagcctga gcagcgtggg gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc      600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agaaggtgga gcccaagagc      660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgcccccg agctgctggg aggccccagc      720
gtgttcctgt tccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgaggtg      780
acctgtgtgg tggatgatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagttcaa ctggtacgtg      840
gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc      900
taccgggtgg tgtccctgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac      960
aagtgttaagg tgtccaacaa ggccctgcct gccctatcg agaaaacat cagcaaggcc      1020
aagggccagc ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc      1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctgggt aagggcttct accccagcga catcgccgtg      1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac      1200
agcgatggca gcttcttct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag      1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta ccccagaag      1320
agcctgagcc tgtcccctgg caag      1344
    
```

10 <210> 136
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 136

ES 2 913 208 T3

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
 20 25 30
 Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
 85 90 95
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

5 <210> 137
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 137
 gacatcgtgc tgaccagtc tcccgtagc ctggccgtgt ctctgggcca gaggccaca 60
 atcagctgca gggccagcga gaggctcagc attcacggca cccacctgat gcaactggtac 120
 cagcagaagc ccggccagcc tcccaagctc ctgatctacg ccgccagcaa cctggaaagc 180
 ggagtgcccg ccaggttcag cggcagcggc tccgagaccg acttcaccct gaacatccac 240
 cccgtggagg aggaggacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggaccctac 300
 accttcggcg gcggcaccaa gctggagatc aagcgt 336

15 <210> 138
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
 <400> 138

ES 2 913 208 T3

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
 20 25 30
 Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
 85 90 95
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 139
 <211> 654
 <212> ADN

ES 2 913 208 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

<400> 139

gacatcgtgc tgaccagtc tcccgtagc ctggcogtgt ctctgggcca gagggccaca	60
atcagctgca gggccagcga gagcgtcagc attcacggca cccacctgat gactgggtac	120
cagcagaagc ccggccagcc tcccagctc ctgatctacg ccgccagcaa cctggaaagc	180
ggagtgcccg ccaggttcag cggcagcggc tccgagaccg acttcaccct gaacatccac	240
cccgtggagg aggaggacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggaccctac	300
accttcggcg gcggcaccaa gctggagatc aagcgtacgg tggccgcccc cagcgtgttc	360
atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgctg	420
aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaatgc cctgcagagc	480
ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc	540
agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg	600
accaccagc gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca accggggcga gtgc	654

10

<210> 140

<211> 120

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

15

<400> 140

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 141
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 141

gaggtgaagc ttctccagtc tggaggtggc ctggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctcaggaat cgattttagt agatactgga tgagttgggt tcggcgggct 120

ccagggaaag gactagaatg gattggagaa attaatccag ataggagtac aatcaactat 180

gcaccatctc taaagataa attcatcatc tccagagaca acgccaaaaa tacgctgtac 240

ctgcaaatga gcaaagtgag atctgaggac acagcccttt attactgtgc agttttctac 300

tatgattacg aggggtgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

10

15 <210> 142
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

ES 2 913 208 T3

<400> 142

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

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

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

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

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

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

Ala Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

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

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

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

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 913 208 T3

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

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

Gly Lys
450

- <210> 143
- <211> 1350
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

- <400> 143

ES 2 913 208 T3

gaggtgaagc ttctccagtc tggaggtggc ctggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60
 tcctgtgcag cctcaggaat cgatthtagt agatactgga tgagttgggt tcggcgggct 120
 ccagggaaag gactagaatg gattggagaa attaatccag ataggagtac aatcaactat 180
 gcaccatctc taaagataa attcatcatc tccagagaca acgcaaaaaa tacgctgtac 240
 ctgcaaatga gcaaagtgag atctgaggac acagcccttt attactgtgc agttttctac 300
 tatgattacg aggggtctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360
 gccaaaacaa cagccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 420
 ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgaaccggg gaccgtgtcc 480
 tggaacagcg gagccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540
 ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgccagca gcagcctggg caccagacc 600
 tacatctgta acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 660
 aagagctgtg acaagacca cacctgcccc ccctgccctg cccccgagct gctgggaggg 720
 cccagcgtgt tcctgttccc cccaagcct aaggacacc tgatgatcag cagaaccccc 780
 gaggtgacct gtgtgggtgt ggatgtgagc caccaggacc ctgaggtgaa gttcaactgg 840
 tacgtggacg gcgtggaggt gcacaatgcc aagaccaagc ccagggagga gcagtacaac 900
 agcacctacc ggggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaag 960
 gagtacaagt gtaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgagaa aaccatcagc 1020
 aaggccaagg gccagcccag agagccccag gtgtacacc tgccccctag cagagatgag 1080
 ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc 1140
 gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg 1200
 ctggacagcg atggcagctt cttcctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagcagatgg 1260
 cagcagggca acgtgttcag ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320
 cagaagagcc tgagcctgtc ccctggcaag 1350

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 144

ES 2 913 208 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

5 <210> 145
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 145
 gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
 gtcacctgca aggccagtca gaatgtggat actaatgtag cctggtatca acaaaaacca 120
 gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatcctacc ggttcagtgg agtcctgat 180
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240
 gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct ttccattcac gttcggctcg 300
 gggacaaaagt tggaaataaa acgt 324

10
 15 <210> 146
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
 <400> 146

ES 2 913 208 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 147
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 913 208 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

5 <400> 147

```

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc      60
gtcacctgca aggccagtca gaatgtggat actaatgtag cctgggatca acaaaaacca      120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcacacctacc gggtcagtgag agtccctgat      180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa tgtgcagtct      240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct ttccattcac gttcggctcg      300
gggacaaagt tggaaataaa acgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc      360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac      420
ccccgggagc ccaaggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag      480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc      540
ctgagcaagc ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc      600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc                          642
    
```

10 <210> 148
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 148

```

Pro Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1          5          10          15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35          40          45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
    
```

ES 2 913 208 T3

85

90

95

Ala Arg Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 149
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 149

ccggtccaac tgcagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg 60
 tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg 120
 cctggacaag gccttgagtg gatcggagtg attgatacct ctgatagtta tactaactac 180
 aatcaaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacaggtg 300
 tttgactatc ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

10

15 <210> 150
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

<400> 150

ES 2 913 208 T3

Pro Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
 1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

ES 2 913 208 T3

Ala Arg Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

ES 2 913 208 T3

			340						345							350
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	
		355						360				365				
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	
	370					375					380					
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	
385					390					395					400	
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	
				405					410					415		
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	
			420					425					430			
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
		435					440					445				

- <210> 151
- <211> 1344
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
- <400> 151

ES 2 913 208 T3

ccggtccaac tgcagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg 60
 tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agccactgga tgcactgggt aaagcagagg 120
 cctggacaag gccttgagtg gatcggagtg attgatcctt ctgatagtta tactaactac 180
 aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacaggtg 300
 tttgactatc ctatggacta ctgggggtcaa ggaacactag tgaccgtgtc cagcgccagc 360
 accaagggcc ccagcgtggt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
 gccgccctgg gctgcctggg gaaggactac ttccccgaac cggtgaccgt gtccctggaac 480
 agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540
 tacagcctga gcagcgtggg gaccgtgccc agcagcagcc tgggcacca gacctacatc 600
 tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagagc 660
 tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgcccccg agctgctggg agggcccagc 720
 gtgttcctgt tccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccaggtg 780
 acctgtgtgg tgggtgatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840
 gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
 taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
 aagtgtaagg tgtccaacaa ggccctgcct gccctatcg agaaaacat cagcaaggcc 1020
 aagggccagc ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
 aagaaccagg tgtccctgac ctgcctgggt aagggcttct accccagcga catcgccgtg 1140
 gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200
 agcgatggca gttcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
 ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta caccagaag 1320
 agcctgagcc tgtcccctgg caag 1344

<210> 152
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 152

ES 2 913 208 T3

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
 20 25 30
 Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

5 <210> 153
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 153

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatttaat gcaactgttac 120
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cctagaatct 180
 ggagtccttg ccaggttcag tggcagtggtg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga ggatccgtgg 300
 10 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgt 336

15 <210> 154
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
 <400> 154

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
 85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 155
 <211> 654
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 913 208 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

5 <400> 155

```

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc      60
atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatthaat gcaactggta      120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatcaa cctagaatct      180
ggagtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgagacag acttcaccct caacatccat      240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga ggatccgtgg      300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aatcgtacgg tggccgcccc cagcgtgttc      360
atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgctg      420
aacaacttct acccccggga ggccaagggt cagtggaagg tggacaatgc cctgcagagc      480
ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc      540
agcacctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg      600
accaccagg gcctgtccag ccccgtagcc aagagcttca accggggcga gtgc          654
    
```

10 <210> 156
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 156

```

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

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

ES 2 913 208 T3

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

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ser Ile Tyr Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 157
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 157

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60
 tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120
 cctgtgcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180
 aatcagaagt tcaagggcaa ggccatactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatcgatt 300
 tatgattact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

10 <210> 158
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"

20 <400> 158
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

ES 2 913 208 T3

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Ser Ile Tyr Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- <210> 159
- <211> 1344
- 5 <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <221> fuente
- 10 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
- <400> 159

ES 2 913 208 T3

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgagggc ctggggcttc agtgacgctg	60
tcttgcaagg cttcgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca	120
cctgtgcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactgggtg tactgcctac	180
aatcagaagt tcaagggcaa ggcatactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac	240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatcgatt	300
tatgattact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctcagccaaa	360
acgacacccc ccagcgtggt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca	420
gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgaac cggtgaccgt gtcctggaac	480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg	540
tacagcctga gcagcgtggt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc	600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaagtgga gcccaagagc	660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgcccccg agctgctggg aggccccagc	720
gtgttcctgt tccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgaggtg	780
acctgtgtgg tggatgatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagttaa ctggtacgtg	840
gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc	900
taccgggtgg tgtccctgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac	960
aagtgtaagg tgtccaacaa ggcctgcct gccctatcg agaaaacat cagcaaggcc	1020
aagggccagc ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc	1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtg aagggttct accccagcga catcgcctg	1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac	1200
agcgatggca gcttcttct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag	1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta caccagaag	1320
agcctgagcc tgtcccctgg caag	1344

<210> 160

<211> 112

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 160

ES 2 913 208 T3

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
 20 25 30
 Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Gly Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
 85 90 95
 Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
 100 105 110

5 <210> 161
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 161

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatттаат gcaactggtac 120
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatcaa cctagaatct 180
 ggagtcctcg ccagggtcag tggcgggtggg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgg tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga gtatcctcgg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aatcgt 336

15 <210> 162
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
 <400> 162

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Gly Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
 85 90 95

Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 163
 <211> 654
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 913 208 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo quimérico sintético"
 5 <400> 163

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatттаат gcactggtac 120
 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cctagaatct 180
 ggagtccctg ccaggttcag tggcgggtggg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggagg aggaggatgg tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga gtatcctcgg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aatcgtacgg tggccgcccc cagcgtgttc 360
 atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgctg 420
 aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaatgc cctgcagagc 480
 ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540
 agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg 600
 acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca accggggcga gtgc 654

10 <210> 164
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 164

Asp Tyr Tyr Asn Met
 1 5

20 <210> 165
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 165

Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Gly
 1 5 10 15

30 <210> 166
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 166

Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr
 1 5

35

ES 2 913 208 T3

<210> 167
<211> 15
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5 <400> 167

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
1 5 10 15

10 <210> 168
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

15 <400> 168

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

20 <210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

25 <400> 169

Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

30 <210> 170
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 170

Asp Tyr Ser Ile Asp
1 5

35 <210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

40 <400> 171

Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Asp Pro Ile Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15

45 Gly

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

ES 2 913 208 T3

<400> 172

Arg Ala Thr Gly Thr Asp Trp Phe Ala Phe
1 5 10

5
<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10
<400> 173

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn Leu Ala
1 5 10

15
<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20
<400> 174

Ala Ala Thr Ile Leu Ala Asp
1 5

25
<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

30
<400> 175

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr
1 5

35
<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 176

40
Asn Tyr Trp Met His
1 5

45
<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 177

ES 2 913 208 T3

Ile Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

5 <210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 178

10 Gly Ile Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr
1 5

15 <210> 179
<211> 15
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 179

20 Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
1 5 10 15

25 <210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 180

30 Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

35 <210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 181

40 Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

45 <210> 182
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 182

Arg Tyr Trp Met Ser
1 5

ES 2 913 208 T3

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
5
<400> 183

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

Asp
10
<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
15
<400> 184

Phe Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

20
<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
25
<400> 185

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
1 5 10

30
<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
35
<400> 186

Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Ser
1 5

40
<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
45
<400> 187

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

50
<210> 188
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

ES 2 913 208 T3

<400> 188

Ser Tyr Trp Met His
1 5

5 <210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 189
Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

15 <210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 190
Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr
1 5

25 <210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 191
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
1 5 10 15

30 <210> 192
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 192
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

40 <210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 193

ES 2 913 208 T3

Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

5 <210> 194
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
<400> 194

Asp Tyr Glu Met His
1 5

10 <210> 195
<211> 17
<212> PRT
15 <213> *Mus musculus*
<400> 195

Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

20 <210> 196
<211> 9
<212> PRT
25 <213> *Mus musculus*
<400> 196

Ser Ile Tyr Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5

30 <210> 197
<211> 15
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
35 <400> 197

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
1 5 10 15

40 <210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
45 <400> 198

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

ES 2 913 208 T3

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
5 <213> *Mus musculus*

<400> 199

Gln Gln Ser Ile Glu Tyr Pro Arg Thr

1 5

10
<210> 200
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15
<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Secuencia de anticuerpo humanizado sintético"

20 <400> 200

Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn
1 5 10

25 <210> 201
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 201

Asn Tyr Tyr Met Tyr
1 5

35

40 <210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 202

Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

50 <210> 203

ES 2 913 208 T3

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

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

10 <400> 203

Arg	Asp	Tyr	Arg	Phe	Asp	Met	Gly	Phe	Asp	Tyr
1				5					10	

<210> 204
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

20 <400> 204

Arg	Ala	Ser	Lys	Gly	Val	Ser	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	His
1				5					10					15

25 <210> 205
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

35 <400> 205

Leu	Ala	Ser	Tyr	Leu	Glu	Ser
1				5		

40 <210> 206
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"

<400> 206

Gln	His	Ser	Arg	Asp	Leu	Pro	Leu	Thr
1				5				

50 <210> 207
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55

ES 2 913 208 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 5 <400> 207

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val 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 Tyr
 20 25 30

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 208
 <211> 111
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 20 <400> 208

ES 2 913 208 T3

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45
 Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

- 5 <210> 209
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"
- 15 <400> 209

ES 2 913 208 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val 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 Tyr
 20 25 30

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

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140

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

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

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

ES 2 913 208 T3

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205

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

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 210
<211> 218
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"
<400> 210

ES 2 913 208 T3

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30
 Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45
 Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

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

ES 2 913 208 T3

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"
5 <400> 211

Asn Ser Gly Met His
1 5

10 <210> 212
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"
20 <400> 212

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

25 <210> 213
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"
35 <400> 213

Asn Asp Asp Tyr
1

40 <210> 214
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético"
50 <400> 214

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

50 <210> 215
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 913 208 T3

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

5 <210> 218
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 218

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

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

15 <210> 219
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 219

ES 2 913 208 T3

Asp Tyr Ser Met His

1

5

5 <210> 220
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 220

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

10 Gly

<210> 221
<211> 13
<212> PRT
15 <213> *Mus musculus*

<400> 221

Pro Tyr Tyr Asp Tyr Val Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

20 <210> 222
<211> 11
<212> PRT
25 <213> *Mus musculus*

<400> 222

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
1 5 10

30 <210> 223
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

35 <400> 223

Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Thr
1 5

40 <210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

45 <400> 224

ES 2 913 208 T3

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

5 <210> 225
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 225

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Asn Pro Tyr Tyr Asp Tyr Val Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly His Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

15 <210> 226
<211> 455
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

25 <400> 226

ES 2 913 208 T3

actagtagca ccatggcttg ggtgtggacc ttgctattcc tgatggcagc tgcccaaagt 60
 atccaagcac aggttcagtt ggtgcagtct ggatctgagc tgaagaagcc tggagcctca 120
 gtcaaggttt ctgcaaggct tctgggtata ccttcacaga ctattcaatg cactgggtgc 180
 gacaggctcc aggacaaggt ttaaagtgga tgggctggat aaacactgag actggtgagc 240
 caacatatgc agatgactta gggacggttt gtcttctctt tggacacctc tgtcagcact 300
 gcctatttgc agatcagcag cctcaaagct gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgctaat 360
 ccctactatg attacgtctc ttactatgct atggactact ggggtcaggg aaccacggtc 420
 accgtctcct caggtaagaa tggcctctca agctt 455

5 <210> 227
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 227

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Arg
 1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Arg
 85 90 95

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

15 <210> 228
 <211> 415
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

ES 2 913 208 T3

<400> 228

```

gctagcacca ccatggagtc acagattcag gtctttgtat tcgtgtttct ctggttgtct      60
gggtgttgacg gagacattca gatgaccagcag tctccatcct ccctgtccgc atcagtggga    120
gacaggggtca ccatcacctg caaggccagt caggatgtga gtactgctgt agcctgggat     180
caacagaaac caggaaaagc cctaaactac tgatttactc ggcatcctac ctctacactg     240
gagtcacctc acgcttcagt ggcagtggat ctgggacgga tttcactttc accatcagca     300
gtctgcagcc tgaagacatt gcaacatatt actgtcagca acattatagt actcctcgga     360

cgttcgggtca gggcaccaag ctggaaatca aacgtaagta gaatccaaag aattc         415

```

5

<210> 229

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 229

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20          25          30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met
35          40          45
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50          55          60
Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Asn Pro Tyr Tyr Asp Tyr Val Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100         105         110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115         120

```

<210> 230

ES 2 913 208 T3

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

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

10 <400> 230

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 Val Ser Thr Ala

20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Arg
 85 90 95

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

15 <210> 231
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 231

Ser His Asp Met Ser
 1 5

25 <210> 232
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

30 <400> 232

Ala Ile Asn Ser Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Met Glu
 1 5 10 15

ES 2 913 208 T3

<210> 233
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 5 <400> 233

 His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 10 <210> 234
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 234

 Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
 1 5 10 15
 20 <210> 235
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 235

 Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5
 30 <210> 236
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 236

 Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Leu Thr
 1 5
 35 <210> 237
 <211> 120
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"
 45 <400> 237

ES 2 913 208 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ser Asn Glu Tyr Glu Phe Pro Ser His
 20 25 30
 Asp Met Ser Trp Val Arg Lys Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Ser Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Met
 50 55 60
 Glu Arg Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

5 <210> 238
 <211> 450
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 238
 actagtacca ccatggactt cgggctcagc ttggttttcc ttgtccttat tttaaaaagt 60
 gtacagtgtg aggtgcagct ggtggagtct gggggaggct tagtgcagcc tggaggggtcc 120
 ctgagactct ctgtgcagcc tctgaatacg agttcccttc ccatgacatg tcttgggtcc 180
 gccaggctcc ggggaagggg ctggagttgg tgcagccat taatagtgat ggtggtagca 240
 cctactatcc agacaccatg gagagacgat tcaccatctc cagagacaat gccaagaact 300
 cactgtacct gcaaatgaac agtctgaggg ccgaggacac agccgtgtat tactgtgcaa 360
 gacactatga tgattactac gcctggtttg cttactgggg ccaagggact atggtcactg 420
 tctcttcagg tgagtcctaa cttcaagctt 450

15 <210> 239
 <211> 111
 <212> PRT

ES 2 913 208 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 239

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

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

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

10

<210> 240

<211> 428

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

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

20

<400> 240

gctagcacca ccatggagac agacacactc ctgttatggg tactgctgct ctgggttcca 60
ggttccactg gtgaaattgt gctgacacag tctcctgcta ccttatcttt gtctccaggg 120
gaaagggcca ccctctcatg cagggccagc aaaagtgtca gtacatctgg ctatagttat 180
atgcactggt accaacagaa accaggacag gctcccagac tcctcatcta tcttgcaccc 240
aacctagaat ctgggggtccc tgccagggtc agtggcagtg ggtctgggac agacttcacc 300
ctcaccatca gcagcctaga gcctgaggat tttgcagttt attactgtca gcacagtagg 360
gagcttccgc tcacgttcgg cggagggacc aaggctcgaga tcaaactaa gtacactttt 420
ctgaattc 428

ES 2 913 208 T3

5 <210> 241
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 241

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Glu	Tyr	Glu	Phe	Pro	Ser	His
			20					25					30		
Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Leu	Val
		35					40					45			
Ala	Ala	Ile	Asn	Ser	Asp	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Thr	Met
	50					55					60				
Glu	Arg	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	His	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

15 <210> 242
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

25 <400> 242

ES 2 913 208 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
 20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

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

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

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

5 <210> 243
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

<400> 243

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

15

ES 2 913 208 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

5 <210> 244
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético"

ES 2 913 208 T3

<400> 244

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 Val Ser Thr Ala
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a BCMA y una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une a PD1, en donde el anticuerpo que se une a BCMA se conjuga con un agente citotóxico como inmunoconjugado.
2. La combinación de la reivindicación 1, en donde el agente citotóxico conjugado con el anticuerpo que se une a BCMA es MMAE o MMAF.
- 10 3. La combinación de la reivindicación 2, en donde el agente citotóxico se conjuga con el anticuerpo que se une a BCMA a través de un enlazador, y en donde el enlazador es citrulina-valina o maleimidocaproilo.
- 15 4. La combinación de cualquier reivindicación anterior, en donde el anticuerpo que se une a BCMA comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 3 o SEQ. ID. NO: 200, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6.
- 20 5. La combinación de cualquier reivindicación anterior, en donde el anticuerpo que se une a BCMA comprende una región variable de cadena pesada de la SEQ. ID. NO: 23 y una región variable de cadena ligera de la SEQ. ID. NO: 31.
6. La combinación de cualquier reivindicación anterior, en donde el anticuerpo que se une a PD-1 es pembrolizumab o nivolumab.
- 25 7. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende:
- 30 i) un anticuerpo que se une a BCMA, en donde el anticuerpo que se une a BCMA es un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo anti-BCMA que comprende la CDRH1 de la SEQ. ID. NO: 1, CDRH2 de la SEQ. ID. NO: 2, CDRH3 de la SEQ. ID. NO: 200 o SEQ. ID. NO: 3, CDRL1 de la SEQ. ID. NO: 4, CDRL2 de la SEQ. ID. NO: 5, CDRL3 de la SEQ. ID. NO: 6, conjugado con MMAF; y
- ii) pembrolizumab o nivolumab.
- 35 8. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende dos composiciones farmacéuticas, una que comprende el anticuerpo que se une a BCMA y la otra que comprende el anticuerpo que se une a PD-1.
9. Una composición farmacéutica que comprende la combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 40 10. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 o una composición de la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de cáncer.
- 45 11. La combinación para su uso según la reivindicación 10, en donde el cáncer se selecciona de mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkiniano, leucemia de linfocitos B (NHL), linfoma folicular (FL) y linfoma difuso de linfocitos B grandes (DL-BCL).
- 50 12. La combinación para su uso según la reivindicación 10 u 11, en donde el anticuerpo que se une a BCMA y el anticuerpo que se une a PD1 se usan como una combinación para uso simultáneo o secuencial en cualquier orden.
13. La combinación para su uso según la reivindicación 12, en donde la combinación es para la administración por la misma vía o por vías diferentes.
- 55 14. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el tamaño tumoral del cáncer se reduce en más de una cantidad aditiva en comparación con el tratamiento con el anticuerpo que se une a BCMA o el anticuerpo que se une a PD-1 utilizados como monoterapia.
15. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde la combinación puede emplearse con otros métodos terapéuticos tales como terapia antineoplásica, otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o de anticuerpos, así como tratamientos quirúrgicos y/o de radiación.

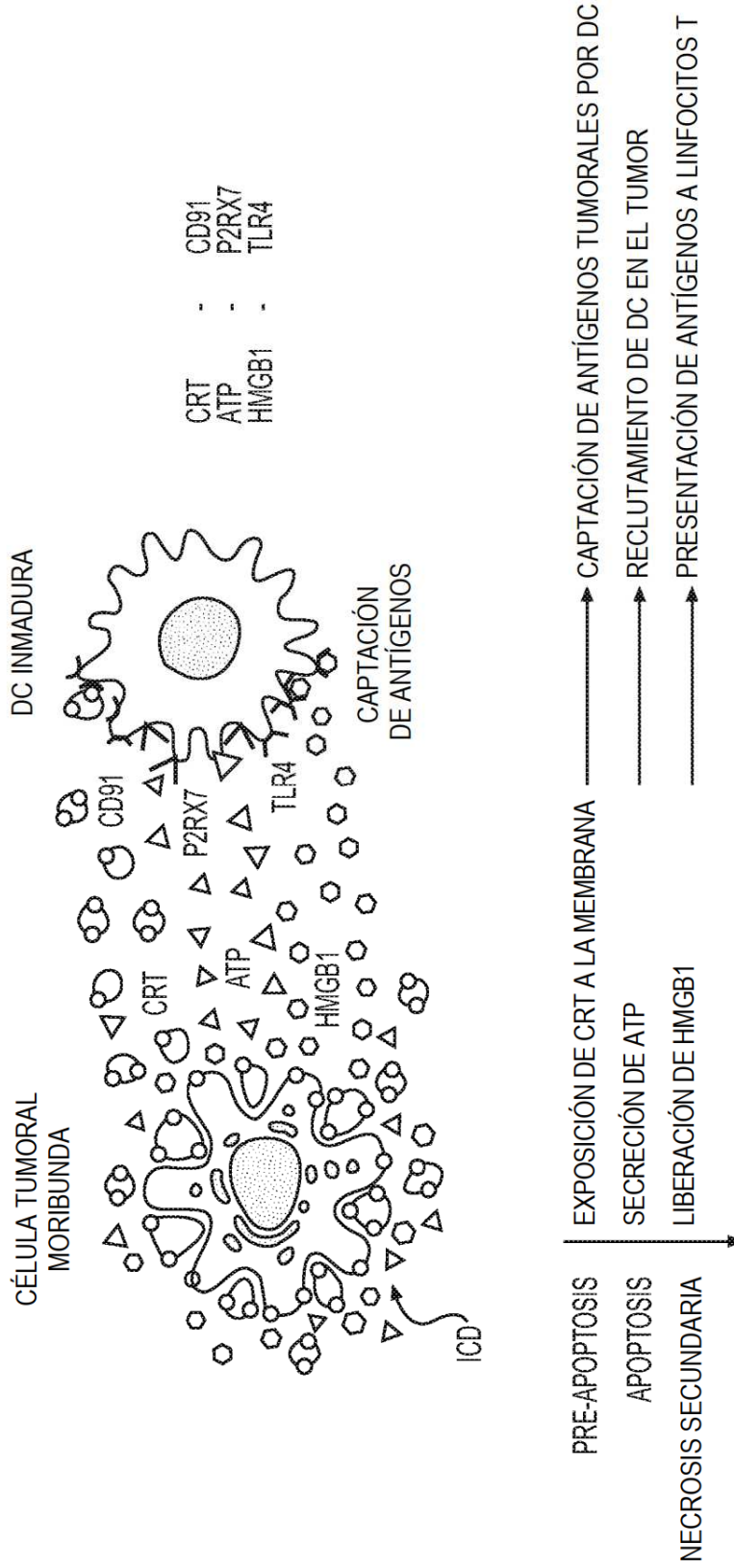


FIG. 1A

LÍNEAS CELULARES	ENSAYOS	MITOXANTRONA	BCMA-916
HT29, CRC, BRAFV600E	N.º DE CÉLULAS INH.	++++	-
	CRT	+++	-
	LIBERACIÓN DE ATP	++	-
	HMGB1	++	-
SK-LU-1, PULMÓN, KRASG12D	N.º DE CÉLULAS INH.	+++	-
	CRT	++	-
	LIBERACIÓN DE ATP	+	-
	HMGB1	+	-
CHP212, NEUROBLAS- TOMA, NRASQ61K	N.º DE CÉLULAS INH.	++++	-
	CRT	+++	-
	LIBERACIÓN DE ATP	++	-
	HMGB1	++	-
NCI-H929, MIELOMA, NRASG13D	N.º DE CÉLULAS	++++	+++
	CRT	+++	+++
	LIBERACIÓN DE ATP	+	+
	HMGB1	++	++
HCC70, TNBC, PTENdel, RB1del	N.º DE CÉLULAS INH.	++	-
	CRT	+	-
	LIBERACIÓN DE ATP	+	-
	HMGB1	+	-

FIG. 1B

EL ADC DE BCMA INDUCE LA ACTIVACIÓN DE LA MADURACIÓN DE CÉLULAS DENDRÍTICAS A TRAVÉS DE LA INDUCCIÓN DE LA MUERTE CELULAR INMUNOGENICA

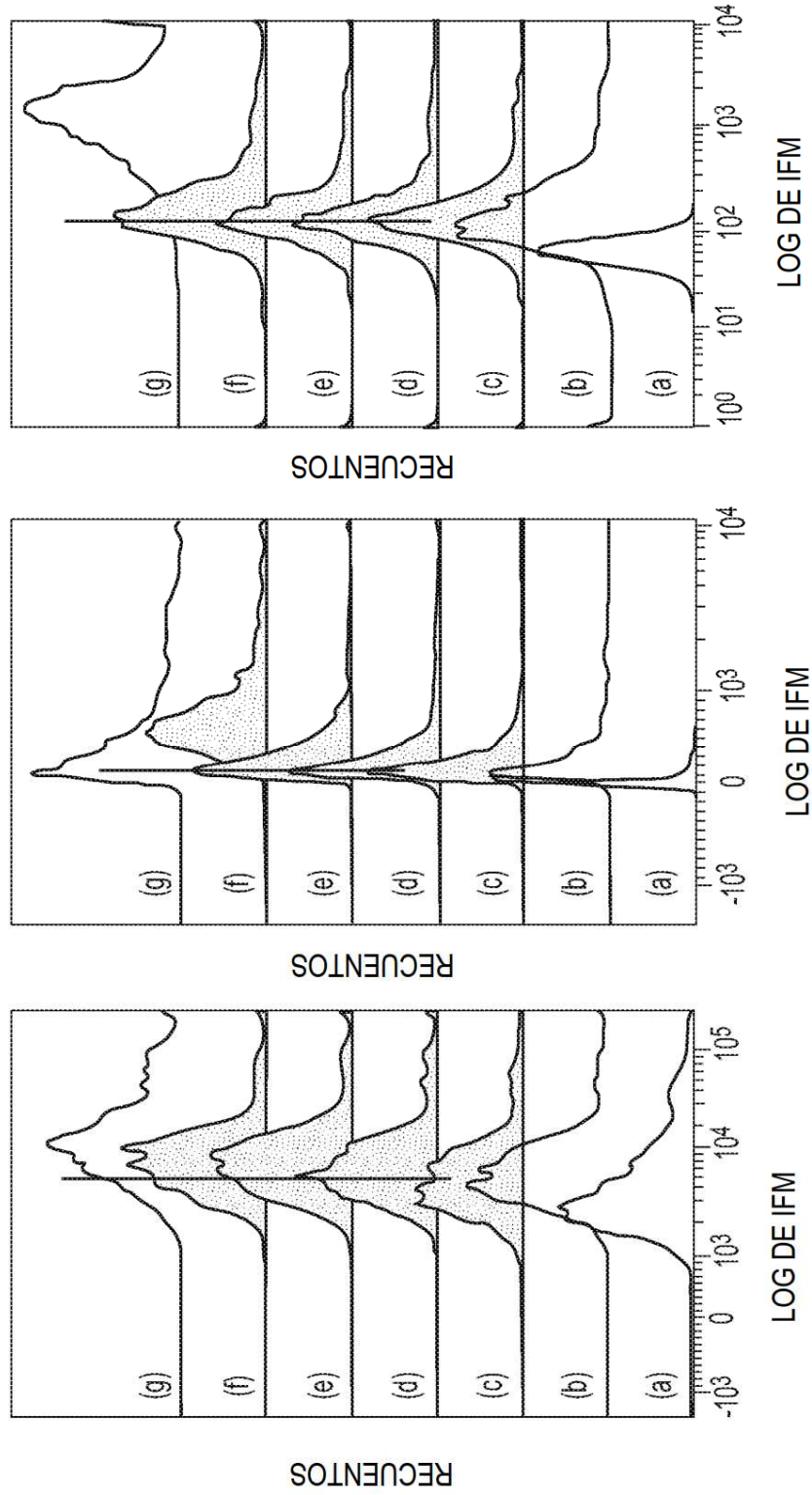


FIG. 2A

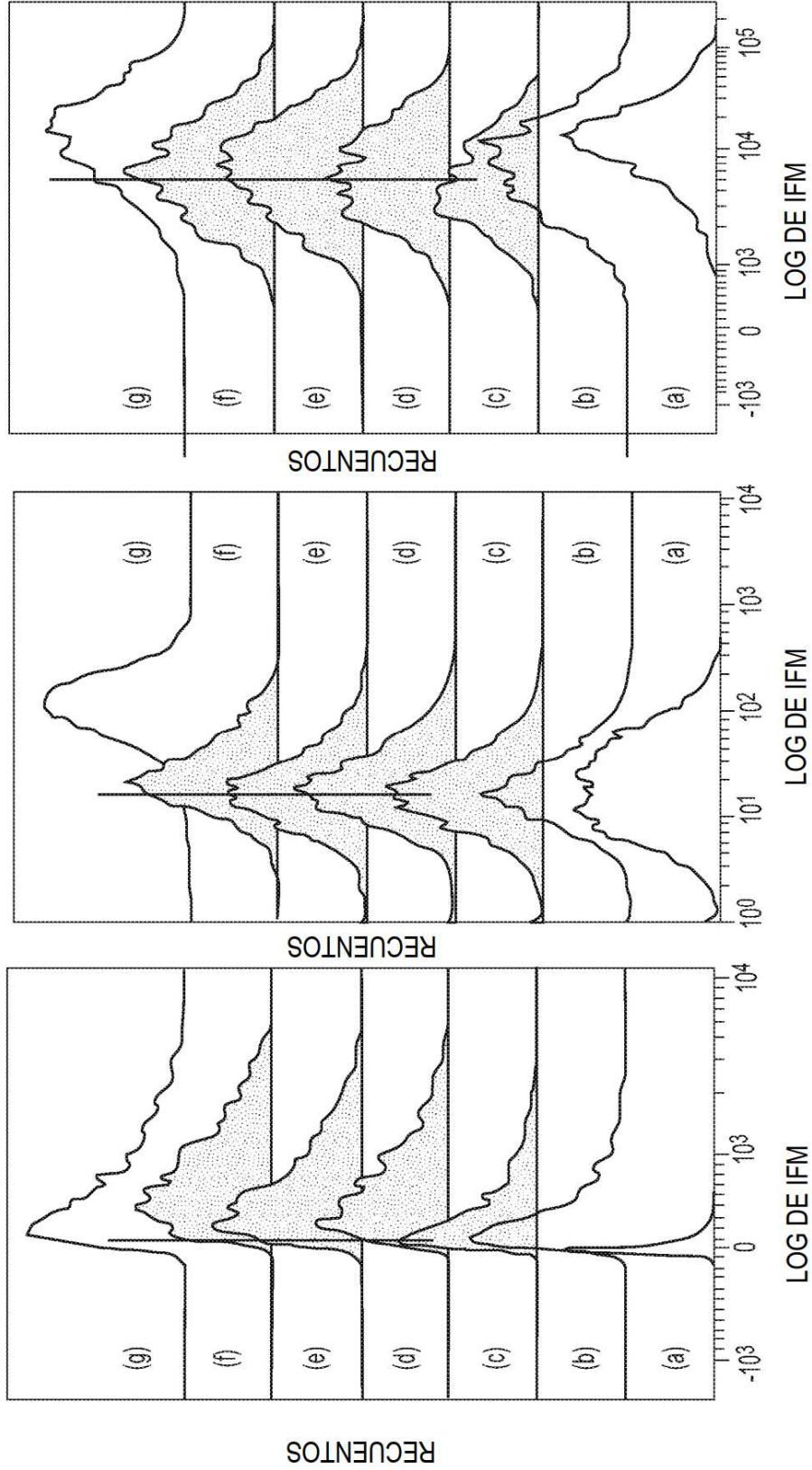


FIG. 2B

IL-10 A PARTIR DE SOBRENADANTES DE COCULTIVO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS/NCI-H929

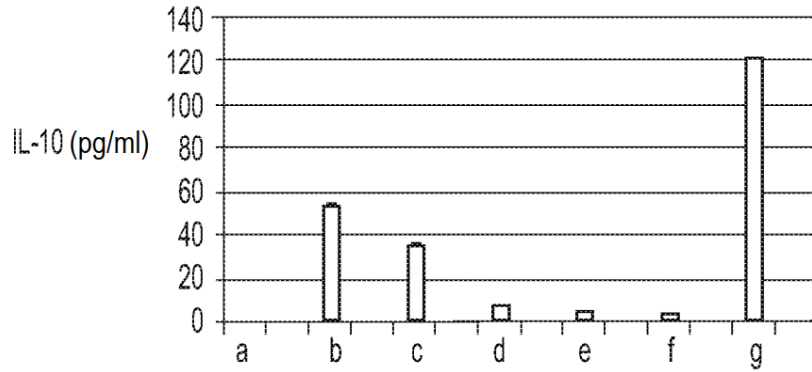


FIG. 3A

IL-10 A PARTIR DE SOBRENADANTES DE COCULTIVO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS/NCI-H929

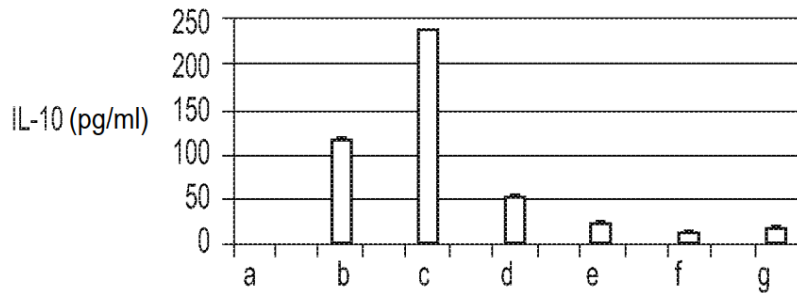


FIG. 3B

IL-10 A PARTIR DE SOBRENADANTES DE COCULTIVO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS/NCI-H929

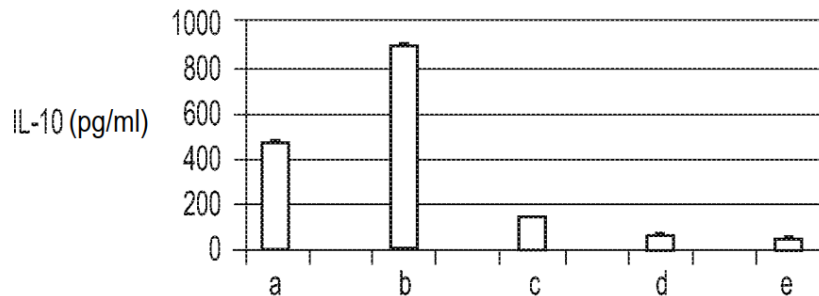


FIG. 3C

			24 H		72 H	
			AVG	CV	AVG	CV
CD4	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	2,91	0,99	3,59	1,13
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	2,28	1,17	3,09	1,31
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	0,35	3,12	3,00	1,37
CD25	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-13,24	-0,44	7,22	0,62
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-11,40	0,00	11,39	0,43
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-9,21	-0,34	12,28	0,08
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-8,08	-0,05	-0,18	-2,23
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-5,37	-0,02	0,82	1,76
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-3,58	-0,79	0,75	0,64
CD69	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-6,33	-0,97	8,96	1,16
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-2,07	-0,69	4,93	3,04
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-1,07	-2,95	-0,30	-1,03
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-3,33	-1,15	8,54	0,96
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-1,58	-0,47	3,96	3,62
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-1,25	-1,86	0,50	4,09
PD-1	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-4,10	-1,71	2,32	0,82
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-2,81	-0,93	-2,70	-2,01
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-8,59	-1,38	-0,63	-12,42
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-4,70	-1,99	2,81	0,48
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	0,74	0,95	-3,04	-1,74
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-7,80	-0,74	-1,46	-5,70
OX-40	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-10,45	-0,41	1,84	0,15
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-8,57	-0,04	5,41	0,68
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-5,07	-0,81	2,90	0,74
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-7,13	-0,46	4,60	0,47
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-4,61	-0,01	3,56	0,13
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-4,49	-1,76	0,11	30,42
ICOS	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-11,11	-0,85	0,70	10,38

FIG. 4A

			24 H		72 H		
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-4,28	-0,17	-3,22	-2,92	
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-13,18	-0,38	-14,16	-0,31	
		%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-10,97	-1,46	-1,17	-3,80
			mAb de BCMA 1 f/g/ml	-3,67	-0,32	-3,07	-1,28
			mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-15,83	-0,33	-10,55	-0,02
CTLA-4	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-2,44	-6,89	-0,12	-177,49	
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-5,72	-0,57	-1,70	-8,51	
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-14,20	-0,79	5,20	1,69	
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	84,35	1,35	-12,93	-3,51	
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-18,34	-0,03	-2,64	-12,14	
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-24,92	-1,55	10,49	1,18	
CD73	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	8,93	0,54	2,66	5,46	
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	8,88	1,11	8,09	1,49	
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	2,03	0,52	6,59	0,43	
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	6,23	0,28	11,23	0,36	
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-5,75	-0,54	5,14	3,71	
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-5,60	-1,88	3,07	5,25	
CD39	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	1,74	8,00	-7,00	-0,80	
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-1,45	-2,08	-10,00	-0,23	
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-7,40	-1,29	-7,69	-2,35	
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	10,65	2,61	-4,71	-1,98	
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-1,78	-2,12	-8,42	-0,11	
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-6,03	-0,58	-8,48	-1,99	
CD137	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	4,94	0,55	20,72	0,54	
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-5,89	-0,97	18,48	0,89	
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-0,61	-5,31	39,56	1,18	
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	5,49	0,03	11,32	0,50	
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	0,93	9,32	12,54	0,63	
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	0,06	63,89	22,33	0,88	
TIM3	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	0,03	354,89	7,12	0,41	
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-5,52	-0,56	7,23	0,15	
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-2,88	-5,16	15,83	0,53	

FIG. 4A CONT.

			24 H		72 H	
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-21,43	-1,41	4,48	0,68
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-24,35	-0,17	3,96	0,63
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	5,77	10,84	19,51	1,26
LAG3	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-7,66	-1,59	28,81	0,25
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-6,34	-0,77	23,10	0,04
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-0,03	-69,27	36,64	0,14
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-5,13	-2,43	14,71	0,14
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-6,19	-1,01	12,12	0,00
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	0,18	22,57	21,02	0,31

% DE CD4 REPRESENTA EL PORCENTAJE EN LOS LINFOCITOS TOTALES; EL % DE TODOS LOS DEMÁS MARCADORES REPRESENTA EL PORCENTAJE EN LINFOCITOS T CD4+; IFM: INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA MEDIA; mAb de BCMA, ADC DE BCMA mAb; LOS VALORES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS ESTÁN EN NEGRITA EN LAS CÉLULAS SOMBRADAS

FIG. 4A CONT.

			24 H		72 H	
			AVG	CV	AVG	CV
CD8	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-0,07	-0,65	1,55	1,69
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-0,54	1206,60	2,39	0,63
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	0,60	1,84	2,07	0,45
CD25	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-12,57	-0,44	8,13	0,16
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-10,43	-0,16	9,34	0,44
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-6,95	-0,43	13,48	0,00
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-2,98	-1,94	0,07	2,13
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-1,63	-0,36	0,30	0,07
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-0,29	-8,35	0,33	0,22
CD69	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-4,51	-0,03	-0,47	-16,83
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	0,35	17,82	-3,75	-1,14
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	2,99	0,74	2,28	2,09
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-1,96	-1,88	0,25	14,59
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-0,49	-2,57	-0,24	-21,85
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-0,63	-3,77	1,75	1,95

FIG. 4B

			24 H		72 H	
PD-1	IFM	mAb de BCMA 3 fg/ml	1,80	6,65	-2,79	-0,66
		mAb de BCMA 1 fg/ml	2,19	1,84	-1,42	-6,35
		mAb de BCMA 0,3 fg/ml	-4,21	-2,79	1,06	5,78
	%	mAb de BCMA 3 fg/ml	2,29	6,36	-4,91	-0,68
		mAb de BCMA 1 fg/ml	10,55	0,49	-2,18	-5,62
		mAb de BCMA 0,3 fg/ml	-6,78	-2,11	0,45	10,29
OX-40	IFM	mAb de BCMA 3 fg/ml	-8,69	-1,29	1,30	6,64
		mAb de BCMA 1 fg/ml	-10,33	-0,08	1,73	1,34
		mAb de BCMA 0,3 fg/ml	-10,48	-1,21	0,36	6,30
	%	mAb de BCMA 3 fg/ml	-4,06	-1,35	-4,51	-2,74
		mAb de BCMA 1 fg/ml	-6,56	-0,58	-3,22	-2,16
		mAb de BCMA 0,3 fg/ml	-7,73	-0,80	-3,24	-0,20
ICOS	IFM	mAb de BCMA 3 fg/ml	1,98	8,66	0,38	25,70
		mAb de BCMA 1 fg/ml	-0,62	-3,74	-3,60	-2,43
		mAb de BCMA 0,3 fg/ml	-15,02	-0,44	-9,93	-0,48
	%	mAb de BCMA 3 fg/ml	7,76	4,52	1,00	8,60
		mAb de BCMA 1 fg/ml	-7,29	-0,96	-4,15	-0,84
		mAb de BCMA 0,3 fg/ml	-25,88	-0,62	-12,14	-0,21
CTLA-4	IFM	mAb de BCMA 3 fg/ml	10,48	1,25	4,56	5,19
		mAb de BCMA 1 fg/ml	2,60	1,03	6,78	1,02
		mAb de BCMA 0,3 fg/ml	-8,22	-1,98	7,73	2,06
	%	mAb de BCMA 3 fg/ml	210,14	1,14	7,74	8,89
		mAb de BCMA 1 fg/ml	-15,82	-0,57	20,98	2,68
		mAb de BCMA 0,3 fg/ml	-17,84	-3,15	22,08	1,15
CD73	IFM	mAb de BCMA 3 fg/ml	6,06	0,72	10,01	0,11
		mAb de BCMA 1 fg/ml	8,20	0,03	11,83	0,33
		mAb de BCMA 0,3 fg/ml	2,39	5,76	7,07	0,65
	%	mAb de BCMA 3 fg/ml	15,49	0,14	20,88	0,62
		mAb de BCMA 1 fg/ml	29,31	0,26	25,76	0,12
		mAb de BCMA 0,3 fg/ml	11,42	4,24	12,03	0,63
CD39	IFM	mAb de BCMA 3 fg/ml	14,97	0,35	-3,09	-3,72
		mAb de BCMA 1 fg/ml	0,15	35,92	-6,31	-1,34

FIG. 4B CONT.

			24 H		72 H	
	%	mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	2,02	9,76	-10,29	-0,83
		mAb de BCMA 3 f/g/ml	14,93	1,62	-0,51	-12,33
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	6,36	0,31	-2,37	-1,45
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-9,12	-0,89	-2,83	-1,16
CD137	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	5,53	0,35	11,03	0,77
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-3,07	-2,67	15,24	1,05
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	0,83	8,86	41,58	1,40
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	0,23	4,54	1,73	0,55
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-2,00	-0,11	2,20	0,46
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	0,69	2,59	5,36	1,23
TIM3	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-5,61	-2,41	4,64	0,30
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	11,12	0,71	6,46	0,32
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-2,73	-5,69	20,44	0,82
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-14,20	-1,13	0,17	1,41
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-13,66	-0,26	1,70	1,02
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-8,90	-2,05	7,58	1,36
LAG3	IFM	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-10,00	-0,51	18,61	0,15
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-9,66	-0,92	15,75	0,17
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-1,36	-3,13	24,74	0,60
	%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-1,55	-3,10	2,71	0,86
		mAb de BCMA 1 f/g/ml	-1,61	-1,84	2,24	0,53
		mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	0,87	2,94	6,43	1,04

% DE CD8 REPRESENTA EL PORCENTAJE EN LOS LINFOCITOS TOTALES; EL % DE TODOS LOS DEMÁS MARCADORES REPRESENTA EL PORCENTAJE EN LINFOCITOS T CD8+; IFM: INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA MEDIA; mAb de BCMA, ADC DE BCMA mAb; LOS VALORES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS ESTÁN EN NEGRITA EN LAS CÉLULAS SOMBREADAS

FIG. 4B CONT.

		48 H		72 H	
		AVG (%)	CV	AVG (%)	CV
CD8%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	0,5	1,9	-0,5	-9,7
	mAb de BCMA 1 f/g/ml	1,5	1,7	0,5	1,0
	mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	2,4	1,7	-1,0	1,0
% IFN γ + CD8+	mAb de BCMA 3 f/g/ml	0,6	34,0	4,7	1,7
	mAb de BCMA 1 f/g/ml	-0,7	-22,1	6,9	1,9
	mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-6,1	-1,6	5,2	2,3
% IL-4+ CD8+	mAb de BCMA 3 f/g/ml	1,4	10,8	1,4	6,3
	mAb de BCMA 1 f/g/ml	-14,5	-1,7	-10,3	-2,6
	mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	0,9	20,4	3,3	2,9
CD4%	mAb de BCMA 3 f/g/ml	1,6	0,2	-3,9	-0,5
	mAb de BCMA 1 f/g/ml	-0,1	-32,5	1,7	0,6
	mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	0,4	3,8	0,1	6,1
% IFN γ + CD4+	mAb de BCMA 3 f/g/ml	0,1	177,6	-3,3	-1,6
	mAb de BCMA 1 f/g/ml	-1,9	-9,2	4,6	3,0
	mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-5,1	-2,8	-3,7	-3,3
% IL-4+ CD4+	mAb de BCMA 3 f/g/ml	-6,3	-1,8	-5,0	-0,9
	mAb de BCMA 1 f/g/ml	-6,1	-2,7	-13,0	-1,1
	mAb de BCMA 0,3 f/g/ml	-3,9	-3,8	-3,5	-1,9

% DE CD4 Y % DE CD8 REPRESENTAN LOS PORCENTAJES DE CÉLULAS CD4 Y CD8 EN LOS LINFOCITOS TOTALES, RESPECTIVAMENTE; mAb de BCMA, ADC de BCMA; LOS VALORES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS ESTÁN EN NEGRITA EN LAS CÉLULAS SOMBRADAS.

FIG. 4C

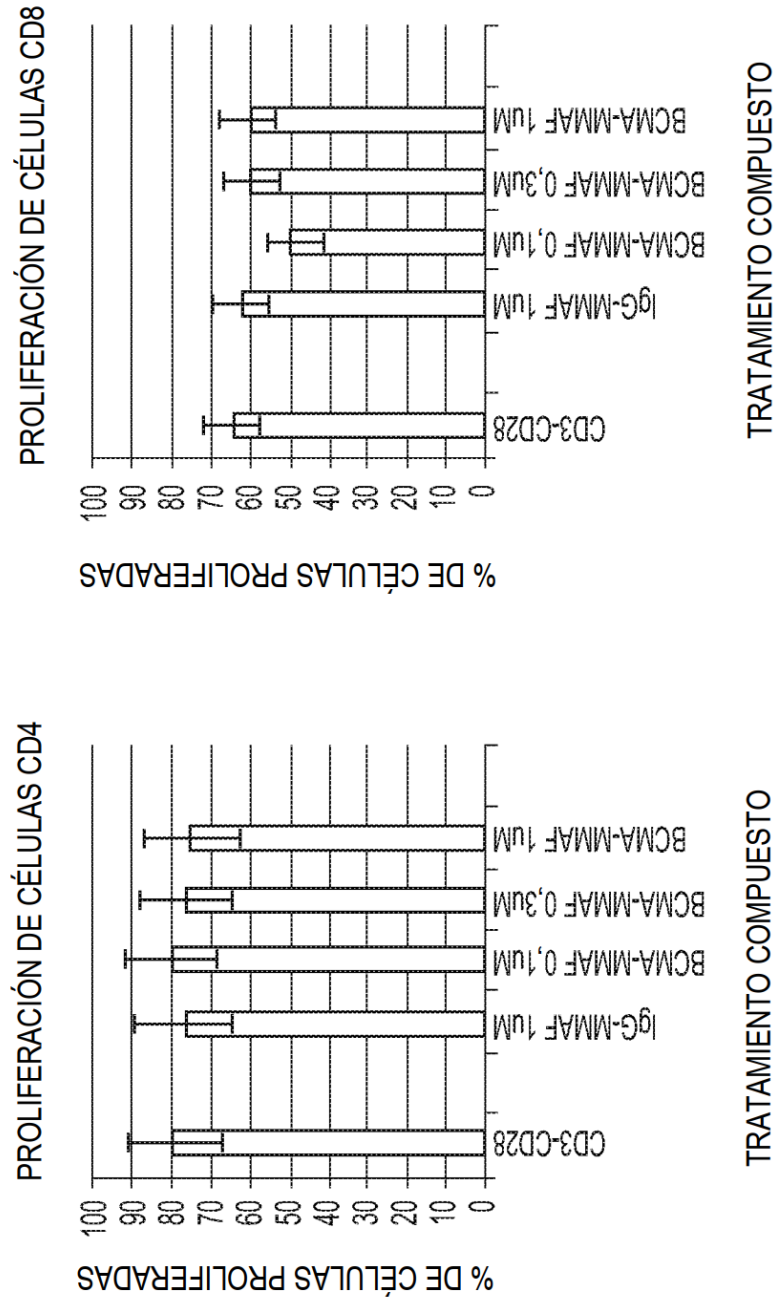


FIG. 4D

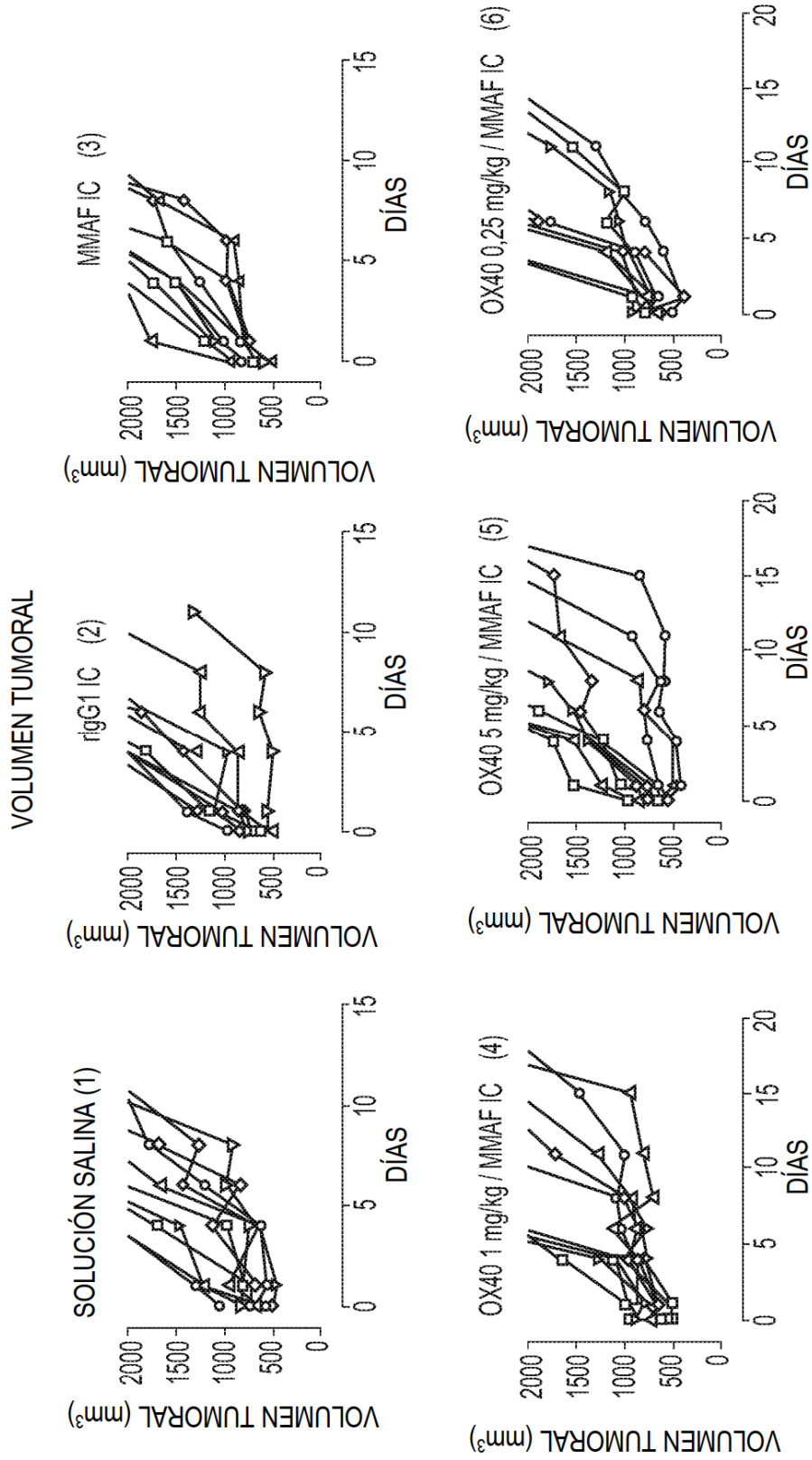


FIG. 5A

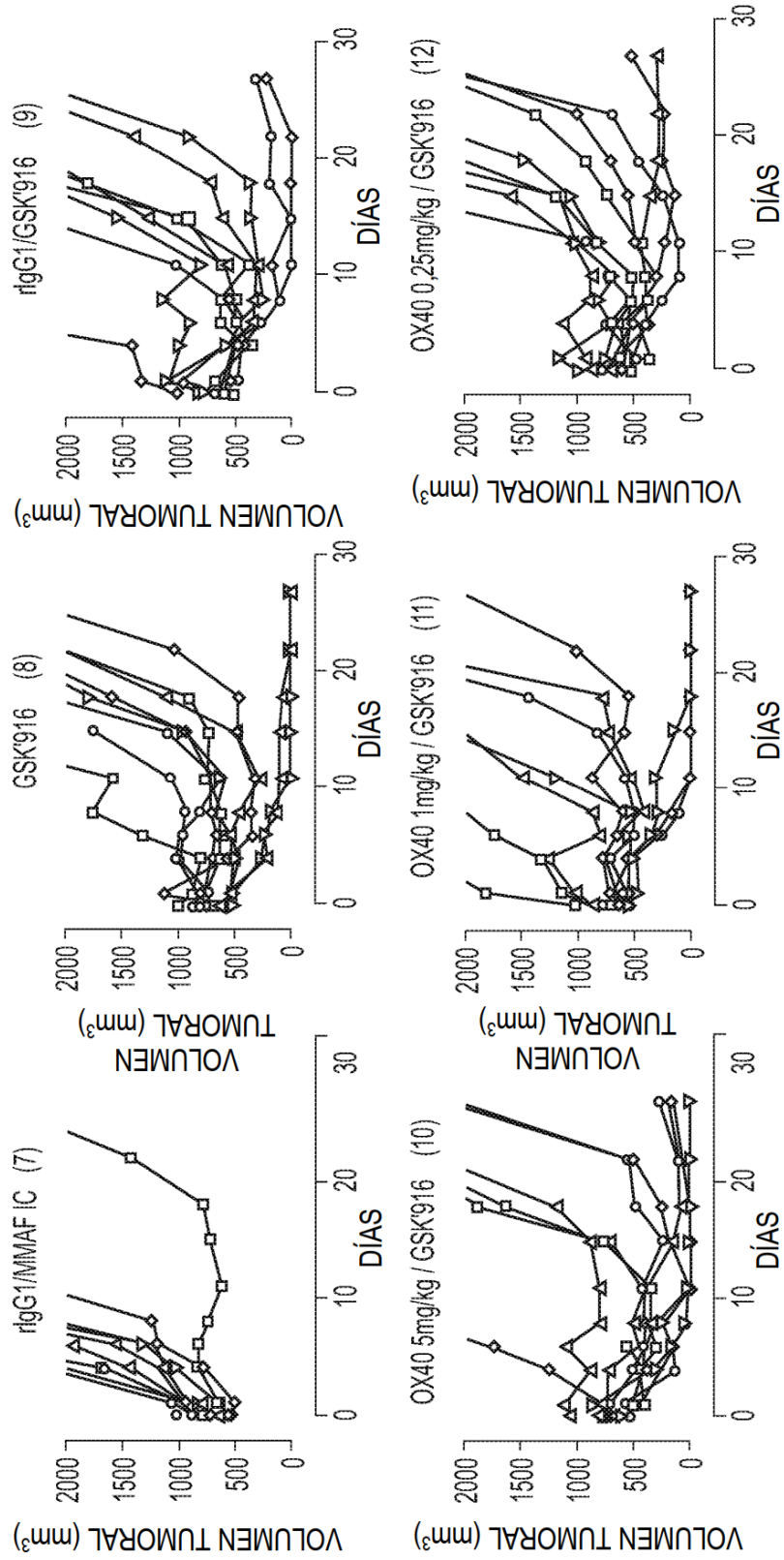


FIG. 5A CONT.

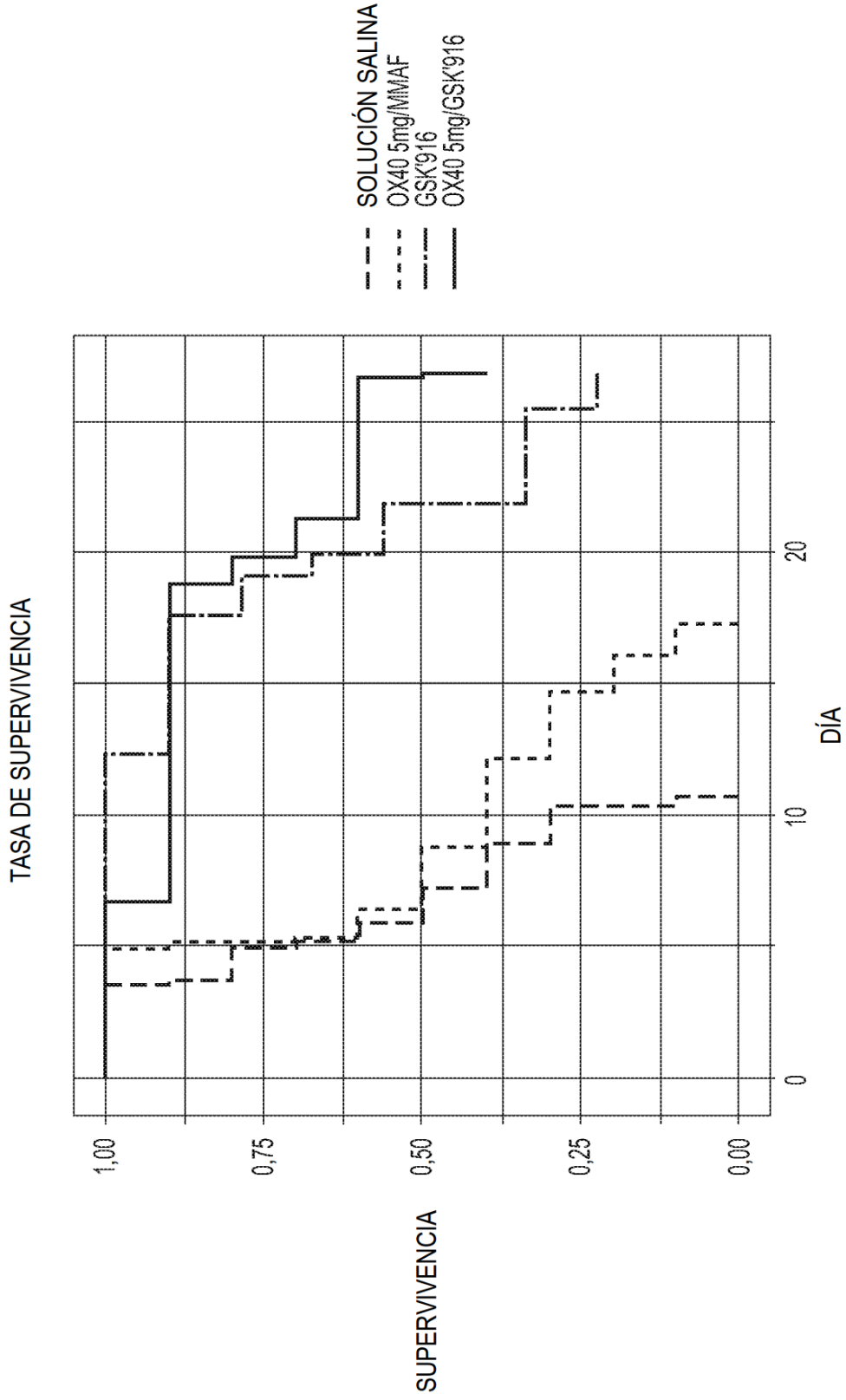


FIG. 5B

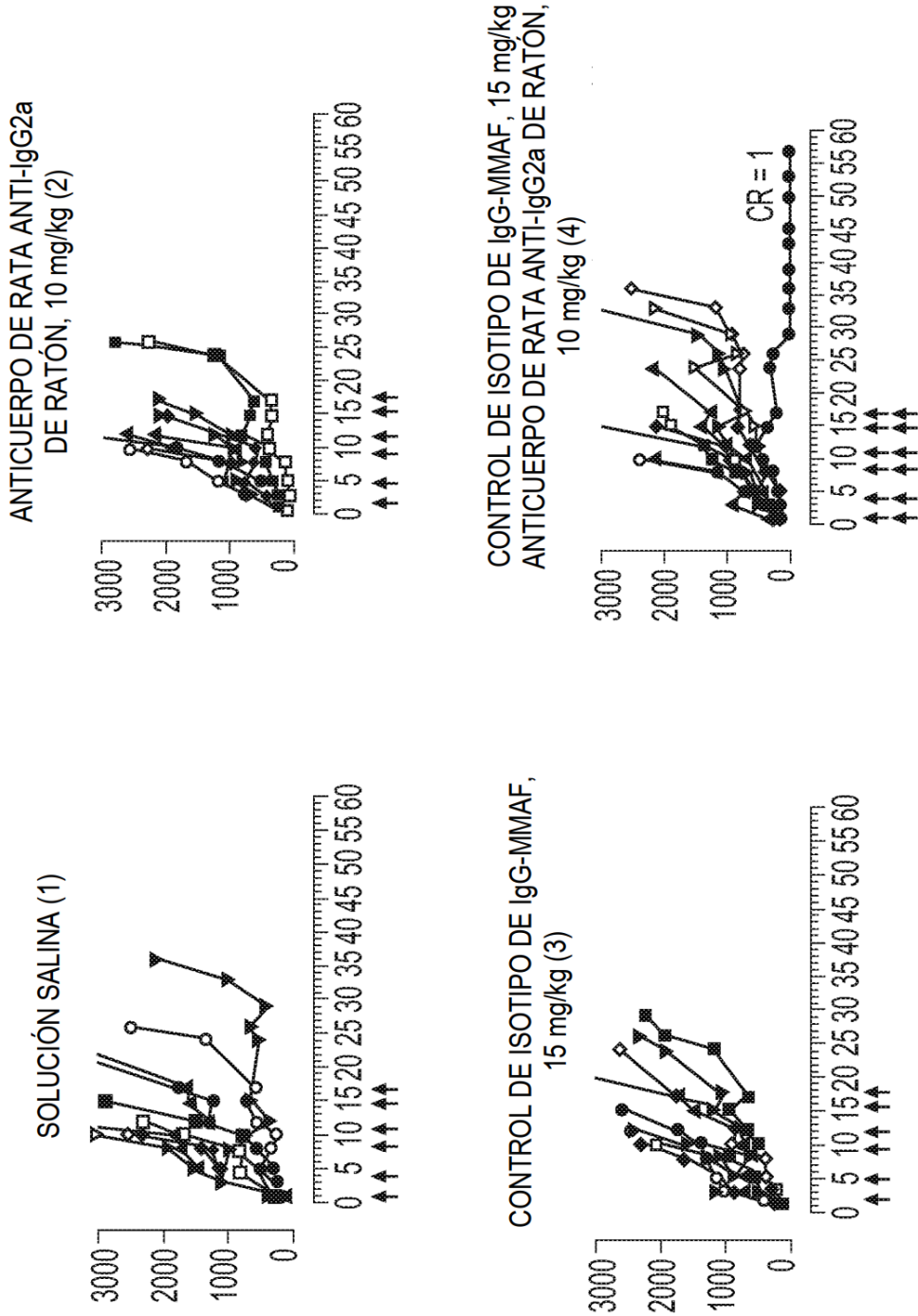
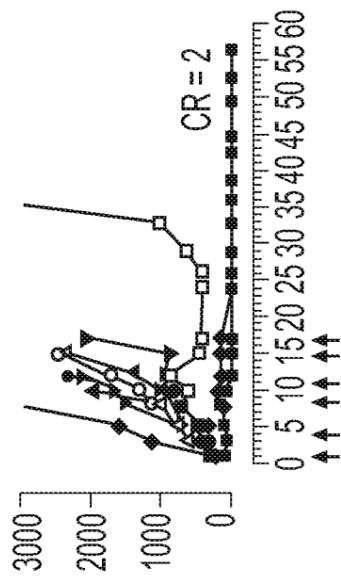
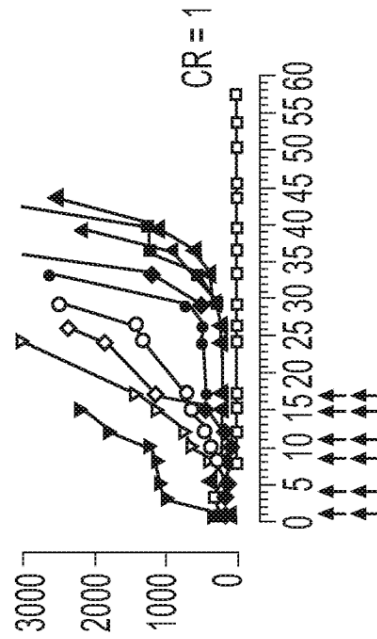


FIG. 6

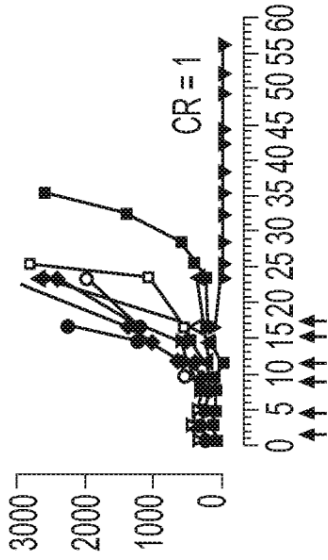
ANTICUERPO DE RATA ANTI-PD1 DE RATÓN,
10 mg/kg (5)



GSK2857916 (10 mg/kg)
ANTICUERPO DE RATA ANTI-PD1
DE RATÓN (10 mg/kg) (7)



GSK2857916 (10mg/kg) (6)



GSK2857916 (15mg/kg) (8)

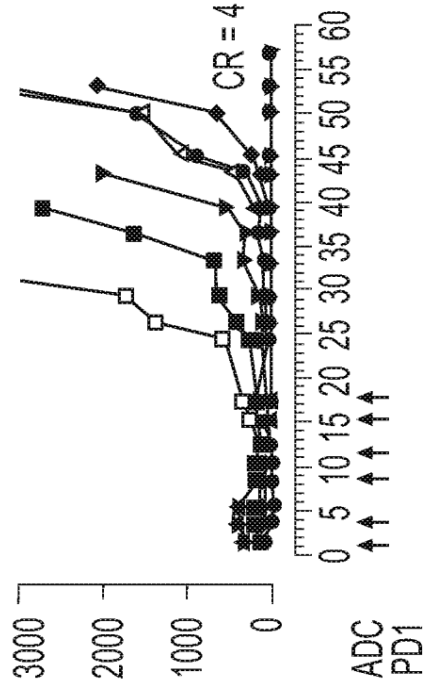


FIG. 6 CONT.

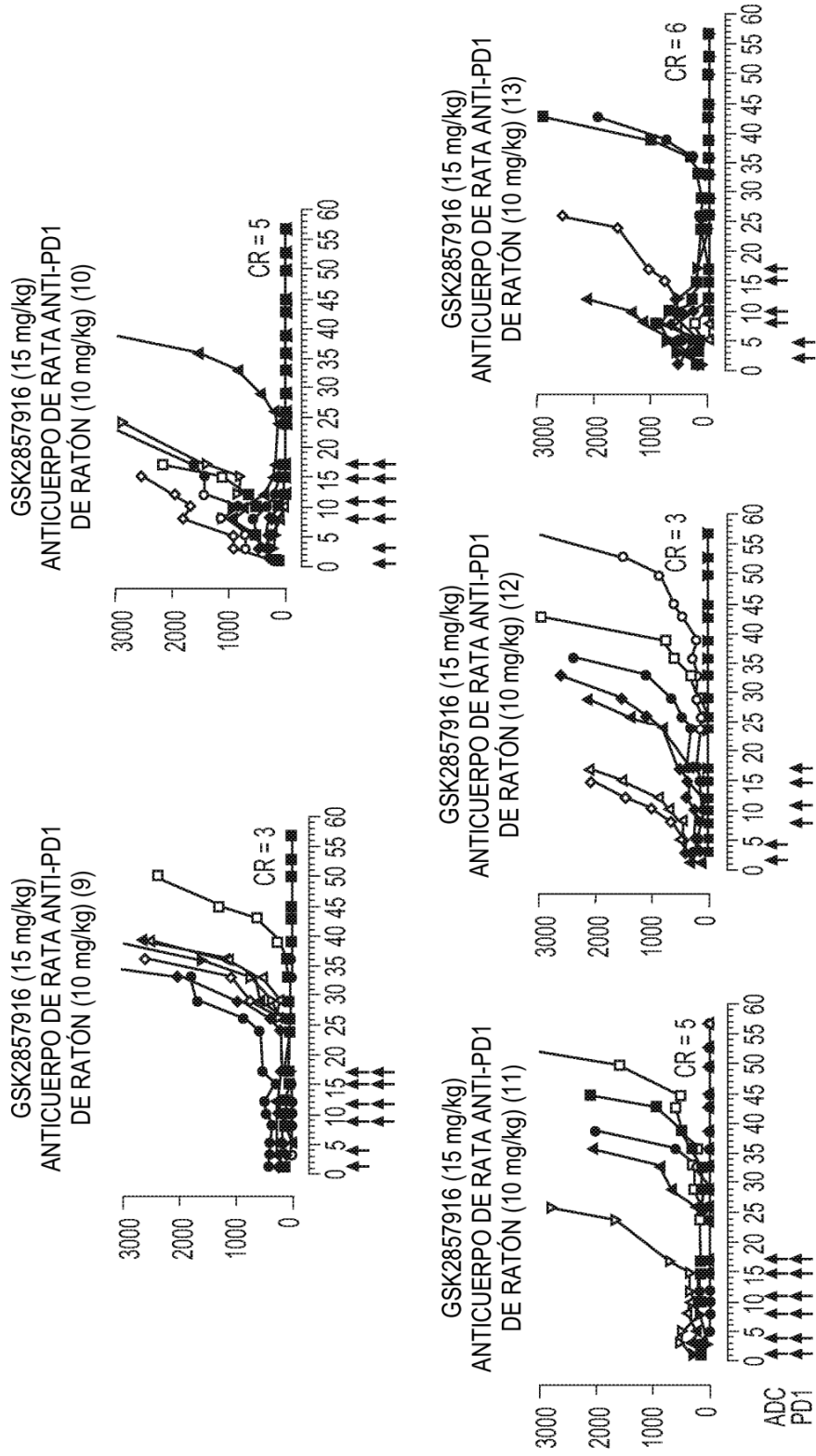


FIG. 6 CONT.

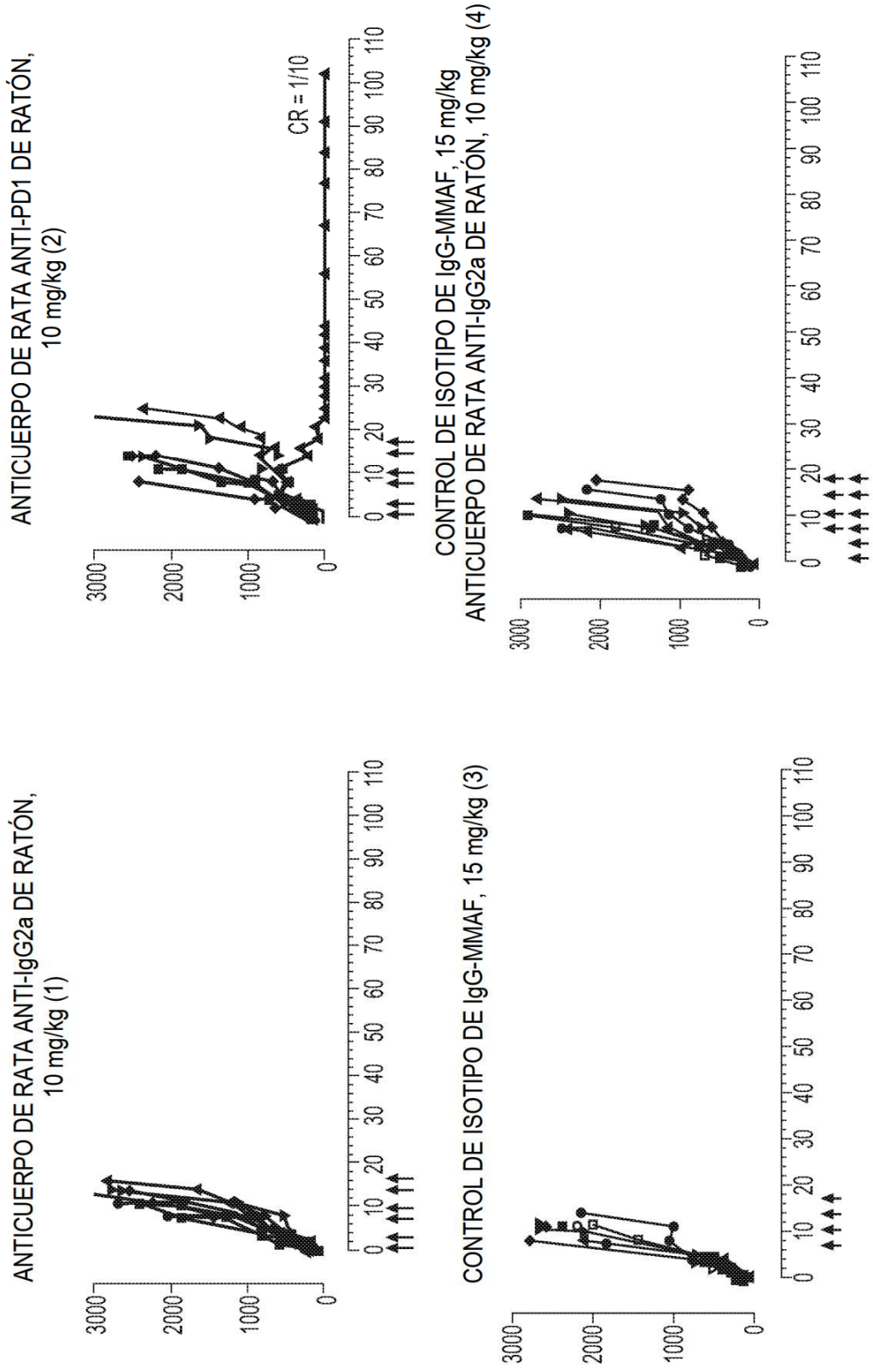


FIG. 7

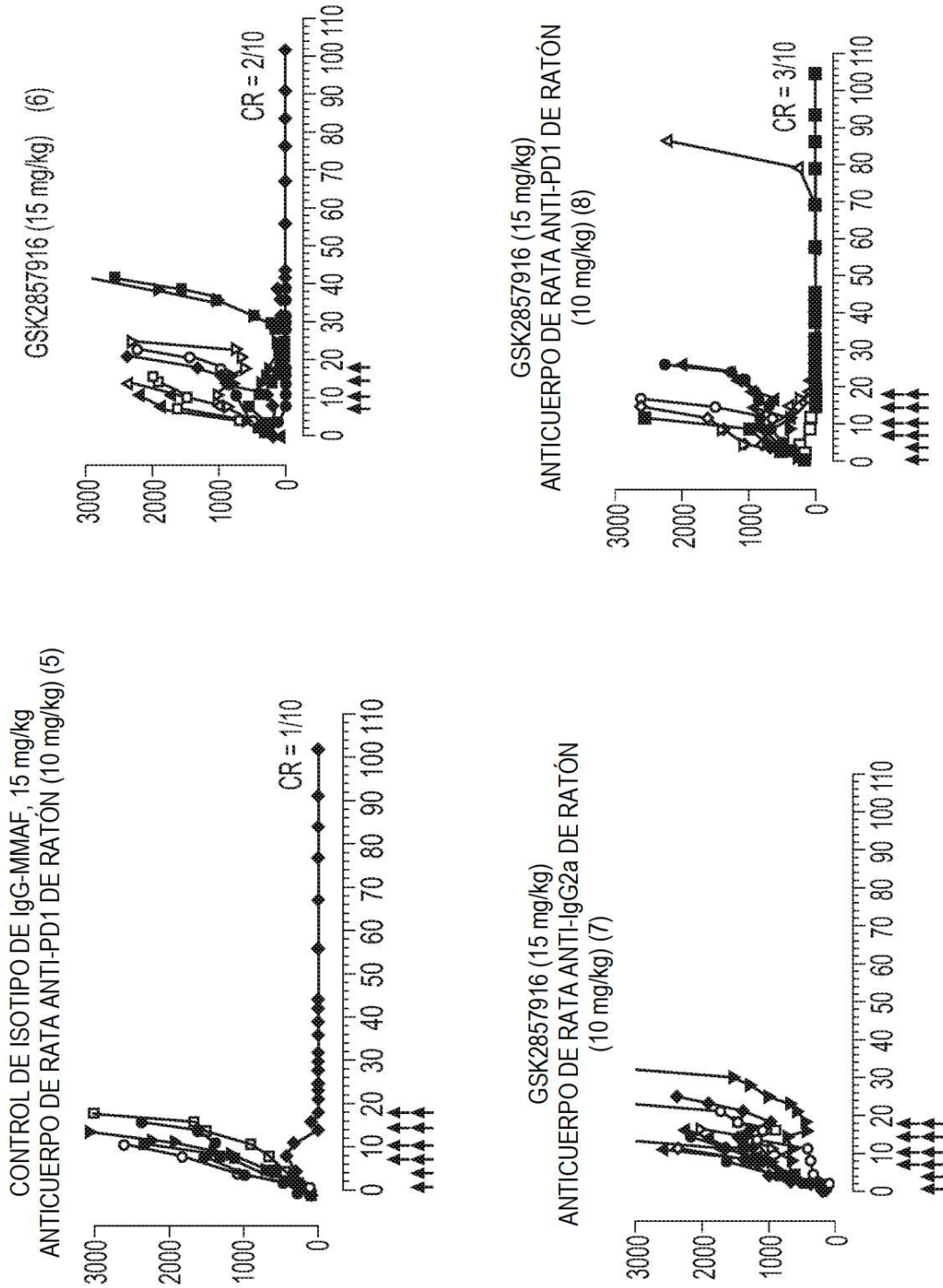


FIG. 7 CONT.

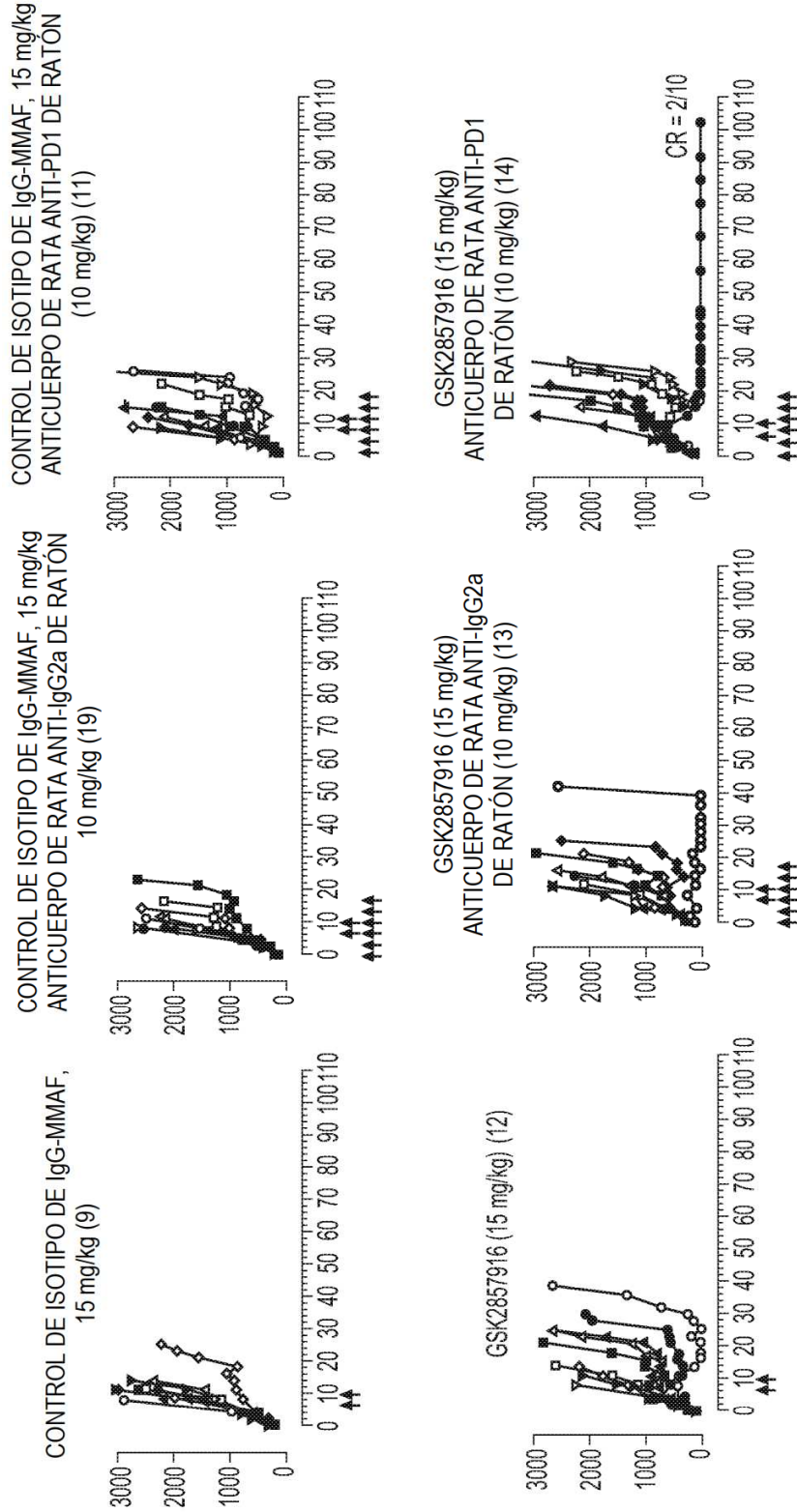


FIG. 7 CONT.