

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 823**

51 Int. Cl.:

**C12N 15/13** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2016 PCT/US2016/054764**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17059243**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2016 E 16852707 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.01.2022 EP 3356532**

54 Título: **Anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 humano y métodos de uso**

30 Prioridad:

**30.09.2015 US 201562234812 P**

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

**20.04.2022**

73 Titular/es:

**JANSSEN BIOTECH, INC. (100.0%)  
800/850 Ridgeview Drive  
Horsham, PA 19044, US**

72 Inventor/es:

**FRANSSON, JOHAN;  
KIM, PAUL;  
QUIGLEY, MICHAEL;  
SMITH, ANDRESSA;  
TEPLYAKOV, ALEXEY y  
ZHOU, HONG**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 906 823 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

Anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 humano y métodos de uso

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 humano, polinucleótidos que codifican los anticuerpos y métodos para preparar y usar los anteriores.

10 **Antecedentes de la invención**

[0002] La molécula CD40 de la superficie celular es un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) y un regulador clave en las respuestas inmunitarias tanto innata como adaptativa. CD40 se expresa en células presentadoras de antígeno humano, en particular células B, células dendríticas y macrófagos, así como en fibroblastos, células de músculo liso, células endoteliales y células epiteliales. CD40 también se expresa en una amplia gama de células tumorales, incluidos todos los linfomas B, el 30-70 % de los tumores sólidos, los melanomas y los carcinomas.

[0003] El ligando natural de CD40, denominado CD154 o CD40L, se expresa principalmente en linfocitos T activados y plaquetas. La interacción de CD40 con CD40L en las células T induce respuestas inmunitarias tanto humores como mediadas por células. CD40 regula este par ligando-receptor para activar las células B y otras células presentadoras de antígenos (APC), incluidas las células dendríticas (CD), lo que impulsa la activación de las células T. Por ejemplo, la activación de CD40 en las células B induce la proliferación de células B, la hipermutación somática, la diferenciación en células secretoras de anticuerpos y el cambio de isotipo en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios. Los estudios *in vitro* han demostrado efectos directos de la activación de CD40 en la producción de citocinas (p. ej., IL-6, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ ), expresión de moléculas de adhesión y receptores coestimuladores (p. ej., ICAM, CD23, CD80 y CD86), y mayor expresión de MHC clase I, MHC clase II y transportador TAP por linfocitos B.

[0004] WO 2014/070934 y Richman et al., Cancer Immunology Research, vol. 2, núm. 1 discuten los anticuerpos CD40. Los anticuerpos CD40 pueden provocar sus efectos antitumorales por varios mecanismos, incluida la activación de células presentadoras de antígenos que dan como resultado un aumento de la actividad de los linfocitos T citotóxicos específicos del tumor y las células asesinas naturales (células NK), o la apoptosis directa de las células tumorales mediada por anticuerpos o la citotoxicidad celular de los tumores CD40 positivos. Sin embargo, la administración sistémica de anticuerpos antiCD40 también se ha asociado con efectos secundarios adversos, como el síndrome de liberación de citoquinas.

[0005] Por lo tanto, existe la necesidad de anticuerpos anti-CD40 mejorados para la terapia del cáncer y la potenciación de la respuesta inmunitaria.

40 **Resumen de la invención**

[0006] La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto. Las formas de realización y/o ejemplos de la siguiente descripción que no están cubiertas por las reivindicaciones adjuntas no se consideran parte de la presente invención. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

[0007] La invención proporciona un anticuerpo agonista aislado que se une específicamente al CD40 humano de SEQ ID NO: 75, que comprende una región variable de cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 5, un HCDR2 de SEQ ID NO: 10, un HCDR3 de SEQ ID NO: 18, una región variable de cadena ligera (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 32, LCDR2 de SEQ ID NO: 34 y LCDR3 de SEQ ID NO: 47, donde la cadena pesada del anticuerpo comprende SEQ ID NO: 128 o 127, y la cadena ligera del anticuerpo comprende SEQ ID NO: 136.

[0008] La invención también proporciona un anticuerpo agonista aislado que se une específicamente a CD40 humano, en el que el anticuerpo requiere reticulación para su actividad agonista.

[0009] También se describe un anticuerpo agonista aislado que se une específicamente al CD40 humano que comprende ciertas secuencias de VH, VL, HCDR, LCDR, cadena pesada o cadena ligera como se describe en el presente documento.

[0010] La invención también proporciona un inmunoconjugado que comprende el anticuerpo de la invención unido a un agente citotóxico o a un agente de formación de imágenes.

[0011] La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable o el inmunoconjugado de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0012] La invención también proporciona un polinucleótido que codifica el anticuerpo VH y el anticuerpo VL, o la cadena pesada del anticuerpo y la cadena ligera del anticuerpo de la invención.

[0013] La invención también proporciona un vector que comprende el polinucleótido de la invención.

[0014] La invención también proporciona una célula huésped que comprende el vector de la invención o una célula huésped que comprende un vector que comprende un polinucleótido que codifica la cadena pesada del anticuerpo y un vector que comprende un polinucleótido que codifica la cadena ligera del anticuerpo.

[0015] La invención también proporciona un método para producir el anticuerpo de la invención, que comprende cultivar la célula huésped de la invención en condiciones en las que se expresa el anticuerpo y recuperar el anticuerpo producido por la célula huésped.

[0016] La invención también proporciona una composición que comprende el anticuerpo aislado de la invención o la composición farmacéutica de la invención para uso en terapia.

[0017] La invención también proporciona una composición que comprende el anticuerpo aislado de la invención o la composición farmacéutica de la invención para usar en el tratamiento de un cáncer en un sujeto, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo aislado de la invención o la composición farmacéutica de la invención se administra al sujeto que lo necesita durante un tiempo suficiente para tratar el cáncer.

[0018] Una composición que comprende el anticuerpo aislado de la invención o la composición farmacéutica de la invención también se puede usar para mejorar una respuesta inmunitaria en un sujeto, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo aislado de la invención o la composición farmacéutica de la invención se administra al sujeto que lo necesita durante un tiempo suficiente para potenciar la respuesta inmunitaria.

[0019] También se describe un anticuerpo antiidiotípico que se une específicamente al anticuerpo de la invención.

[0020] La invención también proporciona un kit que comprende el anticuerpo de la invención.

## Breve descripción de los dibujos

[0021]

**La figura 1A** muestra que los anticuerpos que se unen específicamente al CD40 humano activan las células B de manera dependiente de la reticulación. La activación de las células B se midió como un aumento de la expresión superficial de CD23 en ausencia de un agente de entrecruzamiento. M9 se refiere al anticuerpo C40M9, etc. Control: CP-870.893.

**La figura 1B** muestra que los anticuerpos que se unen específicamente al CD40 humano activan las células B de manera dependiente de la reticulación. La activación de las células B se midió como una mayor expresión superficial de CD23 en presencia de un entrecruzante. M9 se refiere al anticuerpo C40M9, etc. Control: CP-870.893.

**La Figura 1C** muestra que los anticuerpos que se unen específicamente al CD40 humano activan las células B de manera dependiente de la reticulación. La activación de las células B se midió como una mayor expresión superficial de HLA-DR en ausencia de un agente de entrecruzamiento. M9 se refiere al anticuerpo C40M9, etc. Control: CP-870.893.

**La Figura 1D** muestra que los anticuerpos que se unen específicamente al CD40 humano activan las células B de manera dependiente de la reticulación. La activación de las células B se midió como una mayor expresión superficial de HLA-DR en presencia de un agente de entrecruzamiento. M9 se refiere al anticuerpo C40M9, etc. Control: CP-870.893.

**La figura 2A** muestra que los anticuerpos que se unen específicamente al CD40 humano activan las células dendríticas (CD) de forma dependiente de la reticulación. La activación de CD se midió como una mayor expresión superficial de CD83 en ausencia de un agente de entrecruzamiento. M9 se refiere al anticuerpo C40M9, etc. Control: CP-870.893.

**La figura 2B** muestra que los anticuerpos que se unen específicamente al CD40 humano activan las células dendríticas (CD) de forma dependiente de la reticulación. La activación de CD se midió como una mayor expresión superficial de CD83 en presencia de un agente de entrecruzamiento. M9 se refiere al anticuerpo C40M9, etc. Control: CP-870.893.

**La figura 2C** muestra que los anticuerpos que se unen específicamente al CD40 humano activan las células dendríticas (CD) de manera dependiente de la reticulación. La activación de CD se midió como expresión superficial aumentada de HLA-DR en ausencia de un agente de entrecruzamiento. M9 se refiere al anticuerpo C40M9, etc. Control: CP-870.893.

**La figura 2D** muestra que los anticuerpos que se unen específicamente al CD40 humano activan las células dendríticas (CD) de forma dependiente de la reticulación. La activación de CD se midió como expresión superficial aumentada de HLA-DR en presencia de un agente de entrecruzamiento. M9 se refiere al anticuerpo C40M9, etc. Control: CP-870.893.

**La figura 3** muestra la alineación de aminoácidos de los residuos 1-98 de VH de C40M9 (C40H43; SEQ ID NO: 60) y la línea germinal humana IGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73; se muestra como IGHV4-39 en la Figura). Los aminoácidos HCDR1 y HCDR2 están subrayados. Los marcos C40M9 e IGHV4-39\*01 diferían en 3 aminoácidos.

**La figura 4** muestra el alineamiento de aminoácidos de los residuos 1-94 VL de C40M18 (C40L64; SEQ ID NO: 66) y la línea germinal humana IGLV3-1 (SEQ ID NO: 86). Las secuencias de aminoácidos LCDR1 y LCDR2 están subrayadas. El marco de C40M18 difiere en 2 aminoácidos del de IGLV3-1.

**La figura 5** muestra la estructura cristalina de C40M126 en complejo con CD40.

**La figura 6** muestra la imagen de residuos de epítipo y paratopo C40B126. La numeración de los residuos de CD40 está de acuerdo con SEQ ID NO: 75. La numeración de los residuos de C40M126 VH y VL está de acuerdo con SEQ ID NO: 62 y 69, respectivamente.

**La figura 7** muestra que C40M126 es más potente en la activación de células dendríticas en comparación con el anticuerpo de control CP-870.893 y que C40M9 tiene un agonismo independiente de reticulación mínimo. La activación de CD se midió como expresión superficial aumentada de HLA-DR en ausencia de un agente de entrecruzamiento. M9 se refiere al anticuerpo C40M9 y M126 se refiere al anticuerpo C40M126. Control: CP-870.893.

**La figura 8** muestra una disminución transitoria en los recuentos de plaquetas en animales que recibieron una dosis de 10 mg/ml de anticuerpo de control CP-870.893, mientras que la dosificación con C40M9 o C40M126 no dio como resultado una reducción en los recuentos de plaquetas. Se muestran los resultados de dos animales individuales por grupo.

**La figura 9** muestra una mayor producción de IL-6 (pg/ml) en animales tratados con 10 mg/ml de anticuerpo de control CP-870.893 cuando se compara con animales dosificados con C40M9 o C40M126. Se muestran los resultados de dos animales individuales por grupo.

## Descripción detallada de la invención

**[0022]** Debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir formas de realización particulares únicamente y no pretende ser limitativa. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece la invención.

**[0023]** Como se usa en este documento, las formas singulares "un", "y" y "el" incluyen una referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

**[0024]** Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento puede usarse en la práctica para probar la presente invención, aquí se describen materiales y métodos ejemplares.

**[0025]** "Unión específica" o "se une específicamente" o "se une" se refiere a la unión del anticuerpo al CD40 humano con mayor afinidad que a los antígenos no relacionados. Normalmente, el anticuerpo se une al CD40 humano con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $1 \times 10^{-8}$  M o menos, por ejemplo,  $1 \times 10^{-9}$  M o menos,  $1 \times 10^{-10}$  M o menos,  $1 \times 10^{-11}$  M o menos, o  $1 \times 10^{-12}$  M o menos, típicamente con una  $K_D$  que es al menos cien veces menor que su  $K_D$  para unirse a un antígeno no relacionado (por ejemplo, BSA, caseína). La constante de disociación se puede medir usando procedimientos estándar. Sin embargo, los anticuerpos que se unen específicamente al CD40 humano pueden tener reactividad cruzada con otros antígenos relacionados, por ejemplo, con el mismo antígeno de otras especies (homólogos), como humanos o monos, por ejemplo *Macaca fascicularis* (cynomolgus, cyno), *Pan troglodytes* (chimpancé, mono) o *Callithrix jacchus* (tití común, tití). Mientras que un anticuerpo monoespecífico se une específicamente a un antígeno o un epítipo, un anticuerpo biespecífico se une específicamente a dos antígenos distintos o dos epítopos distintos.

**[0026]** "Anticuerpos" se entiende en un sentido amplio e incluye moléculas de inmunoglobulina que incluyen anticuerpos monoclonales que incluyen anticuerpos monoclonales murinos, humanos, humanizados y quiméricos, fragmentos de unión a antígeno, anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos, anticuerpos diméricos, tetrámeros o multímeros, anticuerpos monocaténarios, anticuerpos de dominio y cualquier otra configuración modificada de la molécula de inmunoglobulina que comprenda un sitio de unión a antígeno de la especificidad requerida. Los "anticuerpos de longitud completa" están compuestos por dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como sus multímeros (por ejemplo, IgM). Cada cadena pesada se compone de una región variable de cadena pesada (VH) y una región constante de cadena pesada (compuesta por los dominios CH1, bisagra CH2 y CH3). Cada cadena ligera se compone de una región variable de cadena ligera (VL) y una región constante de cadena ligera (CL). Las regiones VH y VL pueden subdividirse adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones marco (FR). Cada VH y VL se compone de tres CDR y cuatro segmentos FR, dispuestos desde el término amino hasta el término carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4.

**[0027]** Las "regiones determinantes de complementariedad (CDR)" son "sitios de unión a antígeno" en un anticuerpo. Las CDR se pueden definir utilizando varios términos: (i) Regiones determinantes de complementariedad (CDR), tres en VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3) y tres en VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3) se basan en la variabilidad de secuencia (Wu y Kabat, J Exp Med 132:211 - 50, 1970, Kabat y col., Secuences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991). (ii) "Regiones hipervariables", "HVR" o "HV", tres en VH (HI,

H2, H3) y tres en VL (L1, L2, L3) se refieren a las regiones de los dominios variables de un anticuerpo que tienen una estructura hipervariable según lo definido por Chothia y Lesk (Chothia y Lesk, Mol Biol 196:901-17, 1987). La base de datos de International ImMunoGeneTics (IMGT) ([http://www\\_imgt.org](http://www.imgt.org)) proporciona una numeración y una definición estandarizadas de los sitios de unión a antígenos. La correspondencia entre las delineaciones de CDR, HV e IMGT se describe en Lefranc et al., Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003. El término "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" y "LCDR3", como se usan aquí, incluyen CDR definidas por cualquiera de los métodos descritos anteriormente, Kabat, Chothia o IMGT, a menos que se establezca explícitamente lo contrario en la especificación.

**[0028]** Las inmunoglobulinas pueden asignarse a cinco clases principales, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, dependiendo de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de la cadena pesada. IgA e IgG se subclasifican además como los isotipos IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Las cadenas ligeras de anticuerpos de cualquier especie de vertebrado se pueden asignar a uno de dos tipos claramente distintos, a saber, kappa ( $\kappa$ ) y lambda ( $\lambda$ ), según las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes.

**[0029]** "Fragmento de unión a antígeno" se refiere a una porción de una molécula de inmunoglobulina que retiene las propiedades de unión a antígeno del anticuerpo parental de longitud completa. Ejemplos de fragmentos de unión a antígeno son regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1, 2 y/o 3, regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1, 2 y/o 3, una región variable de cadena pesada (VH), o una región variable de cadena ligera (VL), fragmentos Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fd y Fv, así como anticuerpos de dominio (dAb) que consisten en un dominio VH o un dominio VL. Los dominios VH y VL pueden unirse entre sí a través de un enlazador sintético para formar varios tipos de diseños de anticuerpos de cadena sencilla en los que los dominios VH/VL se emparejan intramolecularmente, o intermolecularmente en aquellos casos en los que los dominios VH y VL se expresan mediante cadenas separadas, para formar un sitio de unión a antígeno monovalente, tal como Fv monocatenario (scFv) o diacuerpo; descrito por ejemplo en Publ. de Pat. Int. N° WO1998/44001, Publ. de Pat. Int. N° WO1988/01649; Publ. de Pat. Int. N° WO1994/13804; Publ. de Pat. Int. N° WO1992/01047.

**[0030]** "Anticuerpo monoclonal" se refiere a una población de anticuerpos con una composición de un solo aminoácido en cada uno de los cada cadena ligera, excepto posibles alteraciones bien conocidas tales como la eliminación de lisina C-terminal de la cadena pesada del anticuerpo. Los anticuerpos monoclonales normalmente se unen a un epítipo antigénico, excepto que los anticuerpos monoclonales multiespecíficos se unen a dos o más antígenos o epítopos distintos. Los anticuerpos monoclonales biespecíficos se unen a dos epítopos antigénicos distintos. Los anticuerpos monoclonales pueden tener una glicosilación heterogénea dentro de la población de anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales pueden ser mono-específicos o multiespecíficos, o monovalentes, bivalentes o multivalentes. Un anticuerpo multiespecífico, como un anticuerpo biespecífico o un anticuerpo trispecífico, se incluye en el término anticuerpo monoclonal.

**[0031]** "Anticuerpo aislado" se refiere a un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une a antígeno que está sustancialmente libre de otros anticuerpos que tienen diferentes especificidades antigénicas (p. ej., un anticuerpo aislado que se une específicamente a CD40 humano está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de CD40 humano). En el caso de un anticuerpo biespecífico, el anticuerpo biespecífico se une específicamente a dos antígenos de interés y está sustancialmente libre de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de los dos antígenos de interés. "Anticuerpo aislado" abarca anticuerpos que se aíslan con una pureza superior, como anticuerpos que son 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % puro.

**[0032]** "Anticuerpos humanizados" se refiere a anticuerpos en los que al menos una CDR se deriva de especies no humanas y los marcos de la región variable se derivan de secuencias de inmunoglobulina humana. Los anticuerpos humanizados pueden incluir mutaciones introducidas intencionadamente en las regiones marco, de modo que el marco puede no ser una copia exacta de la inmunoglobulina humana expresada o de las secuencias genéticas de la línea germinal.

**[0033]** "Anticuerpos humanos" se refiere a anticuerpos que tienen regiones variables de cadena pesada y ligera en las que tanto el marco como las 6 CDR se derivan de secuencias de origen humano. Si el anticuerpo contiene una región constante o una parte de la región constante, la región constante también deriva de secuencias de origen humano.

**[0034]** Un anticuerpo humano comprende regiones variables de cadena pesada o ligera que se derivan de secuencias de origen humano si las regiones variables del anticuerpo se obtienen de un sistema que usa inmunoglobulina de línea germinal humana o genes de inmunoglobulina reorganizados. Dichos sistemas ejemplares son bibliotecas de genes de inmunoglobulina humana presentadas en fagos y animales transgénicos no humanos tales como ratones o ratas que portan loci de inmunoglobulina humana como se describe en el presente documento. Un anticuerpo humano normalmente contiene diferencias de aminoácidos en comparación con la línea germinal humana o secuencias de inmunoglobulina reorganizadas debido, por ejemplo, a mutaciones somáticas naturales, introducción intencional de sustituciones en el marco o sitio de unión al antígeno y cambios de aminoácidos introducidos durante la clonación y la recombinación de VDJ en animales no humanos. Por lo general, un anticuerpo humano es al menos alrededor del 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica en la secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos codificada por un gen de inmunoglobulina reorganizado o de línea germinal humana. En algunos casos, un anticuerpo humano puede contener secuencias marco consenso derivadas

de análisis de secuencia marco humano, por ejemplo, como se describe en Knappik et al., J Mol Biol 296:57-86, 2000, o HCDR3 sintético incorporado en bibliotecas de genes de inmunoglobulina humana mostradas. en fago, por ejemplo como se describe en Shi et al., J Mol Biol 397:385-96, 2010 e Publ. de Pat. Int. N° WO2009/085462.

5 **[0035]** "Recombinante" incluye anticuerpos y otras proteínas que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes.

10 **[0036]** "Epítipo" se refiere a una parte de un antígeno al que se une específicamente un anticuerpo. Los epítipos normalmente consisten en agrupaciones superficiales químicamente activas (tales como polares, no polares o hidrofóbicas) de restos tales como cadenas laterales de aminoácidos o polisacáridos y pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Un epítipo puede estar compuesto de aminoácidos contiguos y/o no contiguos que forman una unidad espacial conformacional. Para un epítipo no contiguo, los aminoácidos de diferentes porciones de la secuencia lineal del antígeno se acercan mucho en un espacio tridimensional a través del plegamiento de la molécula de proteína.

15 **[0037]** "Multiespecífico" se refiere a un anticuerpo que se une específicamente a al menos dos antígenos distintos o dos epítipos distintos dentro de los antígenos, por ejemplo, tres, cuatro o cinco antígenos o epítipos distintos.

20 **[0038]** "Biespecífico" se refiere a un anticuerpo que se une específicamente a dos antígenos distintos o dos epítipos distintos dentro del mismo antígeno. El anticuerpo biespecífico puede tener reactividad cruzada con otros antígenos relacionados o puede unirse a un epítipo que se comparte entre dos o más antígenos distintos.

25 **[0039]** "Variante" se refiere a un polipéptido o polinucleótido que difiere de un polipéptido de referencia o un polinucleótido de referencia en una o más modificaciones, por ejemplo, sustituciones, inserciones o delecciones.

30 **[0040]** "Vector" se refiere a un polinucleótido capaz de duplicarse dentro de un sistema biológico o que puede moverse entre tales sistemas. Los polinucleótidos de vector normalmente contienen elementos, tales como orígenes de replicación, señal de poliadenilación o marcadores de selección, que funcionan para facilitar la duplicación o el mantenimiento de estos polinucleótidos en un sistema biológico. Los ejemplos de tales sistemas biológicos pueden incluir una célula, virus, animal, planta y sistemas biológicos reconstituidos que utilizan componentes biológicos capaces de duplicar un vector. El polinucleótido que comprende un vector puede ser moléculas de ADN o ARN o un híbrido de éstas.

35 **[0041]** "Vector de expresión" se refiere a un vector que se puede utilizar en un sistema biológico o en un sistema biológico reconstituido para dirigir la traducción de un polipéptido codificado por una secuencia de polinucleótidos presente en el vector de expresión.

40 **[0042]** "Polinucleótido" se refiere a una molécula sintética que comprende una cadena de nucleótidos unidos covalentemente por una estructura de fosfato de azúcar u otra química covalente equivalente. El ADNc es un ejemplo típico de un polinucleótido.

**[0043]** "Polipéptido" o "proteína" se refiere a una molécula que comprende al menos dos residuos de aminoácidos unidos por un enlace peptídico para formar un polipéptido. Los polipéptidos pequeños de menos de 50 aminoácidos pueden denominarse "péptidos".

45 **[0044]** "CD40" o "huCD40" se refiere a la proteína CD40 humana. CD40 también se conoce como miembro 5 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFRSF5), receptor CD4OL o receptor CD154. La secuencia de aminoácidos del CD40 humano de longitud completa se muestra en SEQ ID NO: 75. La proteína CD40 humana de longitud completa es una proteína de membrana de tipo I con 277 aminoácidos. La secuencia señal abarca los residuos 1-20, el dominio extracelular abarca los residuos 21-193, el dominio transmembrana abarca los residuos 194-215 y el dominio citoplasmático abarca los residuos 216-277 de SEQ ID NO: 75. A lo largo de la especificación, el dominio extracelular de CD40," CD40-ECD", se refiere al fragmento de CD40 de los residuos 21-193 de SEQ ID NO: 75.

50 **[0045]** "Agonista" o "agonístico" se refiere a un anticuerpo que se une específicamente a CD40 humano que induce activación de células B y/o células dendríticas (CD) al unirse a CD40. La activación de células B y CD puede medirse midiendo el aumento de la proliferación de células B, o midiendo la regulación positiva de cualquiera de los marcadores de superficie CD23, CD80, CD83, CD86 y HLA-DR en células B o CD80, CD83, CD86 y HLA-DR en CD. El agonista puede inducir la activación de células B y/o CD de manera estadísticamente significativa en comparación con una muestra de control sin el anticuerpo.

60 **[0046]** "Reticulación" se refiere a la multimerización de orden superior de CD40 en células inducida por un anticuerpo que se une específicamente a CD40 humano que se une a FcyRIIb *cis* o *trans*, dando como resultado la inducción de actividad agonista de CD40. El entrecruzamiento puede evaluarse *in vitro* usando F(ab')<sub>2</sub> antihumano como entrecruzante como se describe en el presente documento.

65 **[0047]** "Requiere entrecruzamiento para la actividad agonista" significa que el anticuerpo induce la expresión de CD23 en las células B y la expresión de CD83 en la superficie de las células dendríticas en presencia del entrecruzante F(ab')<sub>2</sub>

antihumano a 20 mg/ml en una forma dependiente de la dosis, y que el anticuerpo no tiene ningún efecto sobre la expresión superficial de CD23 en las células B y la expresión superficial de CD83 en las células dendríticas en ausencia del agente de entrecruzamiento, cuando la expresión superficial se mide usando citometría de flujo usando los métodos descritos en el Ejemplo 1. No efecto significa que la señal obtenida en la citometría de flujo indicativa de la expresión superficial de CD23 y CD83 está dentro de +1 DE a lo largo de la curva de titulación de anticuerpos en concentraciones de anticuerpos que van desde  $1 \times 10^{-12}$  M a  $1 \times 10^{-6}$  M.

**[0048]** "Acerca de" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en la materia, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. A menos que se indique explícitamente lo contrario en los Ejemplos o en otra parte de la Especificación en el contexto de un ensayo, resultado o forma de realización en particular, "aproximadamente" significa dentro de una desviación estándar por práctica en la técnica, o un intervalo de hasta el 5 %, lo que sea mayor.

**[0049]** "En combinación con" significa que se administran dos o más agentes terapéuticos a un sujeto juntos en una mezcla, al mismo tiempo como agentes únicos o secuencialmente como agentes únicos en cualquier orden.

**[0050]** Los códigos de aminoácidos convencionales de una y tres letras se usan aquí como se muestra en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.**

| Aminoácidos  | Código de tres letras | Código de una letra |
|--------------|-----------------------|---------------------|
| Alanina      | Ala                   | A                   |
| Arginina     | Arg                   | R                   |
| Asparagina   | Asn                   | N                   |
| Aspartato    | Asp                   | D                   |
| Cisteína     | Cys                   | C                   |
| Glutamato    | Gln                   | E                   |
| Glutamina    | Glu                   | Q                   |
| Glicina      | Gly                   | G                   |
| Histidina    | Su                    | H                   |
| Isoleucina   | Ile                   | I                   |
| Lisina       | Lys                   | K                   |
| Metionina    | Met                   | M                   |
| Fenilalanina | Ph                    | F                   |
| Prolina      | Pro                   | P                   |
| Serina       | Ser                   | S                   |
| Treonina     | Thr                   | T                   |
| Triptófano   | Trp                   | W                   |
| Tirosina     | Tyr                   | Y                   |
| Valina       | Val                   | V                   |

#### **Anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 humano**

**[0051]** La presente invención proporciona anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 humano que son potentes para activar células presentadoras de antígeno (APC) y células B que comprende una región variable de cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 5, un HCDR2 de SEQ ID NO: 10, un HCDR3 de SEQ ID NO: 18, una región variable de cadena ligera (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 32, un LCDR2 de SEQ ID NO: 34 y un LCDR3 de SEQ ID NO: 47, donde la cadena pesada del anticuerpo comprende la SEQ ID NO: 128 o 127, y la cadena ligera del anticuerpo comprende la SEQ ID NO: 136. Los anticuerpos demuestran mínima o sin actividad agonista en ausencia de entrecruzamiento, por lo tanto, los anticuerpos pueden tener un perfil de seguridad mejorado mientras mantienen la eficacia en comparación con otros anticuerpos anti-CD40 en desarrollo clínico para indicaciones de cáncer.

**[0052]** El agonista de CD40 CP-870.893, desarrollado como IgG2 de tipo salvaje, se ha probado previamente en ensayos clínicos en sujetos que tienen cáncer de páncreas o melanoma. CP-870.893 es capaz de activar las APC sin necesidad de reticulación y es unas 20 veces más potente para activar las células B que las células dendríticas. Esta actividad superagonística como un mAb soluble bivalente junto con la activación preferencial de las células B puede conducir al síndrome de liberación de citocinas (CRS) inducido por la IL-6 secretada por las células B. En ensayos clínicos con pacientes, los efectos secundarios más comunes de este anticuerpo fueron CRS moderado, caracterizado por escalofríos, fiebre, náuseas y otros síntomas el día de la infusión intravenosa del anticuerpo. El efecto de CP-870.893 sobre las células B puede dar lugar a una toxicidad limitante de la dosis a una dosis de tratamiento que es insuficiente para activar las APC.

**[0053]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención requieren reticulación

para que su actividad agonista pueda tener una toxicidad potencial inducida por CRS disminuida. Si bien no se desea limitarse a ninguna teoría en particular, se anticipa que es menos probable que las APC circulantes en la periferia sean activadas por los anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 de la invención, ya que los anticuerpos necesitan llegar a los tejidos para una multimerización de orden superior significativa para ocurrir a través del entrecruzamiento de FcγR, y dar como resultado la activación subsiguiente de APC. La activación de APC (por ejemplo, células dendríticas) puede tener una mayor relevancia clínica que la activación de células B. La terapia del cáncer con agonistas de CD40 está firmemente relacionada con la activación de las células T (French et al., 1999, Nature Medicine, 548-553; van Kooten et al., 2000, J Leucoc Biol, 67:2-17; Sotomayor et al., 1999, Nature Medicine, 5:780-787), y esta activación de células T depende de la activación de células presentadoras de antígeno profesionales, en particular células dendríticas (Melief et al., 2000, 75: 235-282).

**[0054]** CD40 es una glicoproteína expresada en la superficie celular que pertenece a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR) y juega un papel central en el sistema inmunitario. Se expresa en una variedad de células inmunitarias, como células B, células dendríticas, monocitos y macrófagos, cuyas células se activan cuando se produce la señalización a través de CD40 (revisado por Tasci et al., 2001, Cell. Mol. Life. Sci., (58), 4-43).

**[0055]** La activación de células dendríticas y células B mediada por la señalización de CD40 desencadena varios eventos biológicos, que incluyen la activación de células inmunitarias, la proliferación y la producción de citocinas y quimiocinas. Se conocen en la técnica métodos para determinar la activación de células dendríticas y células B asociadas con CD40 (Schonbeck et al., 2001, Cell Mol Life Sci., 58:40-43; van Kooten et al., 2000, J. Leuk., Biol., 67: 2-17) y se describen aquí. Un método ejemplar es la evaluación de la regulación al alza de los marcadores de superficie CD23, CD80, CD83, CD86 y HLA-DR, o una combinación de los mismos, utilizando métodos estándar como la citometría.

**[0056]** La dependencia del entrecruzamiento para la actividad agonista puede evaluarse *in vitro* usando métodos conocidos. Por ejemplo, la activación de células B o CD puede evaluarse en ausencia y en presencia del agente de entrecruzamiento, como el anticuerpo anti-inmunoglobulina. *In vivo*, el entrecruzamiento ocurre típicamente a través de la interacción del anticuerpo Fc con FcγR.

**[0057]** Los anticuerpos agonistas ejemplares que se unen específicamente al CD40 humano que requieren reticulación para su actividad agonista descritos en el presente documento son los anticuerpos C40M67, C40M66, C40M63, C40M62, C40M59, C40M58, C40M56, C40M55, C40M51, C40M18, C40M17, C40M12, C3, C40M102 C40M104, C40M105 y C40M121 descritos en este documento.

**[0058]** Un anticuerpo agonista ejemplar que se une específicamente al CD40 humano que agoniza al CD40 de manera independiente de la reticulación es el anticuerpo C40M126. C40M126 tiene una mutación S267E en una región Fc que convierte el anticuerpo en un agonista independiente de entrecruzamiento. C40M126 y un mAb agonista dependiente de entrecruzamiento C40M121 tienen secuencias de aminoácidos de cadena pesada y de cadena ligera idénticas excepto por la mutación S267E.

**[0059]** La invención también proporciona un anticuerpo agonista aislado que se une específicamente a CD40 humano que induce la expresión de CD80, CD83, CD86 y HLA-DR medida usando citometría de flujo en células dendríticas humanas.

**[0060]** En alguna forma de realización, el anticuerpo agonista aislado que se une específicamente a CD40 humano induce CD23, CD80, Expresión de CD83, CD86 y HLA-DR medida usando citometría de flujo en células B humanas.

**[0061]** En algunas formas de realización, el anticuerpo agonista aislado que se une específicamente al CD40 humano induce la expresión de CD83 medida usando citometría de flujo en células dendríticas humanas.

**[0062]** En algunas formas de realización, el anticuerpo agonista aislado que se une específicamente al CD40 humano induce la expresión de CD23 medida usando citometría de flujo en células B humanas.

**[0063]** En algunas formas de realización, el anticuerpo se une al CD40 humano dentro de los residuos 46-64 y 75-76 de SEQ ID NO: 75. "Dentro de" significa que el 80 % o más de los residuos del epítipo al que se une el anticuerpo residen dentro del amino tramos de ácido 46-64 o 75-76, y que hasta el 20% de los residuos del epítipo al que se une el anticuerpo residen fuera de los tramos de aminoácidos citados 46-64 o 75-76.

**[0064]** El epítipo de CD40 al que se une el anticuerpo puede resolverse, por ejemplo, usando intercambio de hidrógeno/deuterio (intercambio H/D) o analizando una estructura cristalina del anticuerpo en complejo con CD40. Los residuos del epítipo son aquellos que están protegidos por el anticuerpo por una diferencia de al menos el 5 % en los niveles de deuteración a través del intercambio H/D o aquellos residuos de aminoácidos expuestos en la superficie determinados para unirse al anticuerpo en una estructura cristalina de un complejo del anticuerpo y CD40. En la estructura cristalina de un complejo del anticuerpo y CD40, los residuos del epítipo son aquellos residuos de CD40 que residen a una distancia de 4 Å o menos de cualquiera de los residuos de CDR del anticuerpo.

**[0065]** En un ensayo de intercambio H/D, la proteína CD40 se incubaba en presencia o ausencia del anticuerpo en agua

deuterada durante tiempos predeterminados, lo que da como resultado la incorporación de deuterio en los átomos de hidrógeno intercambiables que no están protegidos por el anticuerpo, seguido de la digestión con proteasa del anticuerpo. proteína y análisis de los fragmentos de péptido usando CLEM. En un ensayo ejemplar, se incuban 5 µl del anticuerpo de prueba (10 mg) o 5 µl del complejo de CD40 y el anticuerpo de prueba (10 y 7,35 µg, respectivamente) con 120 µl de tampón marcador de óxido de deuterio (50 mM de fosfato, 100 mM de sodio cloruro a pH 7,4) durante 0 s, 60 s, 300 s, 1800 s, 7200 s y 14400 s. El intercambio de deuterio se inactiva añadiendo 63 µl de clorhidrato de guanidina 5 M y el pH final es 2,5. La muestra apagada se somete a digestión con pepsina/proteasa tipo XIII en columna y análisis CL-EM. Para la digestión con pepsina/proteasa tipo XIII, se desnaturalizan 5 µg de las muestras en 125 ml de tampón de control (fosfato 50 mM, cloruro de sodio 100 mM a pH 7,4) añadiendo 63 µl de clorhidrato de guanidina 5 M (el pH final es 2,5) e incubando la mezcla durante 3 min. Luego, la mezcla se somete a digestión en columna con pepsina/proteasa tipo XIII y los péptidos resultantes se analizan usando un sistema UPCL-EM compuesto por un Waters Acquity UPLC acoplado a un espectrómetro de masas Q Exactive™ Hybrid Quadrupole-Orbitrap (Thermo). Los datos de MS sin procesar se procesan utilizando HDX WorkBench, software para el análisis de datos de MS de intercambio H/D. Los niveles de deuterio se calculan utilizando la diferencia de masa promedio entre el péptido deuterado y su forma nativa ( $t_0$ ). La identificación de péptidos se realiza mediante la búsqueda de datos de MS/MS contra la secuencia de CD40 con Mascot. La tolerancia de masa para los iones precursores y productos es de 20 ppm y 0,05 Da, respectivamente.

**[0066]** Para la cristalografía de rayos X, el CD40 y el anticuerpo de prueba se expresan y purifican usando protocolos estándar. El complejo CD40/anticuerpo de prueba se incuba durante la noche a 4°C, se concentra y se separa de las especies no complejadas mediante cromatografía de exclusión por tamaño. El complejo se cristaliza mediante el método de difusión de vapor a partir de varias soluciones de prueba conocidas, por ejemplo, soluciones que contienen PEG3350, citrato de amonio y ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES).

**[0067]** Los anticuerpos que se unen dentro de los residuos 46-64 y 75-76 de CD40 humana de SEQ ID NO: 75 pueden generarse aislando anticuerpos que se unen a CD40 usando bibliotecas de presentación en fagos, seleccionando aquellos anticuerpos que compiten con el anticuerpo de referencia C40M126 (VH de SEQ ID NO: 75). NO: 62 y VL de SEQ ID NO: 69) para unirse a CD40 en un 100 % y confirmar el epítipo de los anticuerpos generados resolviendo la estructura cristalina del complejo anticuerpo/CD40. Alternativamente, se pueden inmunizar ratones, ratas o conejos usando péptidos que abarcan los residuos 46-64 y 75-76 de SEQ ID NO: 75 y se puede evaluar la unión de los anticuerpos generados dentro de la región citada.

**[0068]** En algunas formas de realización, el anticuerpo tiene al menos una de las siguientes propiedades:

se une a CD40 humano de SEQ ID NO: 75 con una constante de disociación ( $K_D$ ) de aproximadamente  $5 \times 10^{-9}$  M o menos, cuando la  $K_D$  se mide usando sistema ProteOn XPR36 a 25 °C en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco que contiene 0,01 % de polisorbato 20 (PS-20) y 100 mg/ml de albúmina sérica bovina; o requiere reticulación para su actividad agonista en las células B y en las células dendríticas (CD), donde la actividad agonista en las células B se mide por la expresión superficial de CD23 de células B y la actividad agonista en las CD se mide por la expresión superficial de CD83 de CD en presencia de F(ab')<sub>2</sub> anti-humano de entrecruzamiento a 20 µg/ml, cuando la expresión superficial de CD23 y CD83 se mide usando citometría de flujo.

**[0069]** La afinidad de un anticuerpo por la CD40 humana puede determinarse experimentalmente usando cualquier método adecuado. Un método ejemplar utiliza instrumentación ProteOn XPR36, Biacore 3000 o KinExA, ELISA o ensayos de unión competitiva conocidos por los expertos en la técnica. La afinidad medida de un anticuerpo particular por CD40 puede variar si se mide en diferentes condiciones (p. ej., osmolaridad, pH). Por lo tanto, las mediciones de afinidad y otros parámetros de unión (p. ej.,  $K_D$ ,  $K_{on}$  y  $K_{off}$ ) se realizan típicamente con condiciones estandarizadas y un tampón estandarizado, como el tampón descrito en este documento. Los expertos en la materia apreciarán que el error interno para las mediciones de afinidad, por ejemplo, utilizando Biacore 3000 o ProteOn (medido como desviación estándar, DE) normalmente puede estar dentro del 5-33 % para mediciones dentro de los límites típicos de detección. Por lo tanto, el término "sobre" cuando se refiere a un valor  $K_D$  refleja la desviación estándar típica en el ensayo. Por ejemplo, la desviación estándar típica para un  $K_D$  de  $1310^{-9}$  M es de hasta  $+0,33310^{-9}$  M.

**[0070]** Para los ensayos de activación de células B, las células B humanas pueden aislarse de PBMC frescas o congeladas usando un kit de aislamiento negativo de células B según el protocolo del fabricante (MACS Miltenyi).

**[0071]** Para los ensayos de activación de CD, los monocitos humanos pueden aislarse de PBMC frescas o congeladas utilizando un kit de aislamiento negativo de CD14 según el protocolo del fabricante (MACS Miltenyi), cultivadas durante 5 días en medios completos RPMI (Invitrogen) en presencia de 100 ng/ml. GM-CSF humano e IL-4 humana (Peprotech) y medios reabastecidos cada 2 días. Las titulaciones de los anticuerpos CD40 de prueba se pueden sembrar en una placa inferior en U de 96 pocillos y se pueden agregar células B o CD y la mezcla se puede incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se puede agregar F(ab')<sub>2</sub> antihumano de medios o de entrecruzamiento a una concentración fija de 20 µg/ml y el complejo se puede incubar durante 24 horas para el ensayo de activación de CD y 48 horas para el ensayo de activación de células B a 37°C. Las células pueden recolectarse al final del tiempo, lavarse dos veces con tampón de flujo e incubarse con bloque Fc humano (Miltenyi) durante 15 minutos a temperatura ambiente seguido de un lavado. A continuación, las células se pueden teñir para los marcadores de activación CD23 o CD83 durante 30 minutos

en hielo, seguido de dos lavados. Las células se analizan utilizando BD Fortessa. Como alternativa, también se puede evaluar la expresión superficial de los marcadores de activación CD80, CD86, HLA-DR.

**[0072]** En algunas formas de realización, el marco de la cadena pesada del anticuerpo se deriva del IGHV4-39\*01 humano (SEQ ID NO: 73) y el marco de la cadena ligera del anticuerpo se deriva del IGLV2-8\*01 humano (SEQ ID NO: 87).

**[0073]** En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 62 o 61 y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 69.

**[0074]** En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende el VH de SEQ ID NO: 62 y el VL de SEQ ID NO: 69.

**[0075]** En algunas formas de realización, el VH está codificado por un polinucleótido que comprende una secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 103 y el VL está codificado por un polinucleótido que comprende una secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 110.

**[0076]** En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende el VH de SEQ ID NO: 61 y el VL de SEQ ID NO: 69.

**[0077]** En algunas formas de realización, el VH está codificado por un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 102 y el VL está codificado por un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 110.

**[0078]** En algunas formas de realización, el anticuerpo es un isotipo IgG1.

**[0079]** En algunas formas de realización, el anticuerpo es un isotipo IgG2.

**[0080]** En algunas formas de realización, el anticuerpo es un isotipo IgG3.

**[0081]** En algunas formas de realización, el anticuerpo es un isotipo IgG4.

**[0082]** En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende el VH de SEQ ID NO: 62 y el VL de SEQ ID NO: 69 y es un isotipo IgG1/λ.

**[0083]** También se describe un anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 62 y el VL de SEQ ID NO: 69 y es un isotipo IgG1/λ, que además comprende una mutación S267E en comparación con la IgG1 de tipo salvaje.

**[0084]** También se describe un anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 62 y el VL de SEQ ID NO: 69 y es un isotipo IgG1/λ, que además comprende una mutación S267E/I332E en comparación con la IgG1 de tipo salvaje.

**[0085]** También se describe un anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 62 y el VL de SEQ ID NO: 69 y es un isotipo IgG1/λ, que además comprende una mutación S267E/L328F en comparación con la IgG1 de tipo salvaje.

**[0086]** En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende el VH de SEQ ID NO: 62 y el VL de SEQ ID NO: 69 y es un isotipo IgG1/λ, que comprende opcionalmente una mutación E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D cuando se compara con la IgG1 de tipo salvaje.

**[0087]** En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende el VH de SEQ ID NO: 61 y el VL de SEQ ID NO: 69 y es un isotipo IgG1/λ.

**[0088]** También se describe un anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 61 y el VL de SEQ ID NO: 69 y es un isotipo IgG1/λ, que además comprende una mutación S267E en comparación con la IgG1 de tipo salvaje.

**[0089]** También se describe un anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 61 y el VL de SEQ ID NO: 69 y es un isotipo IgG1/λ, que además comprende una mutación S267E/I332E en comparación con la IgG1 de tipo salvaje.

**[0090]** También se describe un anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 61 y el VL de SEQ ID NO: 69 y es un isotipo IgG1/λ, que además comprende una mutación S267E/L328F en comparación con la IgG1 de tipo salvaje.

**[0091]** En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende el VH de SEQ ID NO: 61 y el VL de SEQ ID NO: 69 y es un isotipo IgG1/λ, que comprende opcionalmente una mutación E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D cuando se compara con la IgG1 de tipo salvaje.

**[0092]** También se describe un anticuerpo que comprende una cadena pesada (HC) de SEQ ID NO: 129 y una cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 136.

**[0093]** En algunos casos, la HC está codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 155 y la LC está codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos de SEQ

ID NO: 162.

**[0094]** En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada (HC) de SEQ ID NO: 128 y una cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 136.

**[0095]** En algunas formas de realización, la HC está codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 154 y la LC está codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 162.

**[0096]** En algunas formas de realización, el anticuerpo comprende una cadena pesada (HC) de SEQ ID NO: 127 y una cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 136.

**[0097]** En algunas formas de realización, la HC está codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 153 y la LC está codificada por un polinucleótido que comprende una secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 162.

**[0098]** En algunas formas de realización, el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico.

**[0099]** En algunas formas de realización, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico.

**[0100]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer.

**[0101]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un tumor sólido.

**[0102]** El anticuerpo es adecuado para uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un melanoma.

**[0103]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de pulmón.

**[0104]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) escamoso.

**[0105]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un NSCLC no escamoso.

**[0106]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un adenocarcinoma de pulmón.

**[0107]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un carcinoma de células renales (RCC) (p. ej., un carcinoma de células claras de riñón o un carcinoma de células papilares de riñón), o una lesión metastásica del mismo.

**[0108]** El anticuerpo es adecuado para uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de un mesotelioma.

**[0109]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un carcinoma nasofaríngeo (NPC).

**[0110]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer colorrectal.

**[0111]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de próstata o un cáncer de próstata resistente a la castración.

**[0112]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de estómago.

**[0113]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de ovario.

**[0114]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer gástrico.

**[0115]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de hígado.

**[0116]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer de páncreas.

**[0117]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de tiroides.

**[0118]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

**[0119]** El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de carcinomas del esófago o del tracto gastrointestinal.

- [0120] El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de mama.
- [0121] El anticuerpo es adecuado para uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de trompa de Falopio.
- 5 [0122] El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de cerebro.
- [0123] El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de uretra.
- [0124] El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de una endometriosis.
- 10 [0125] El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de cuello uterino.
- [0126] El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de una lesión metastásica del cáncer.
- 15 [0127] El anticuerpo es adecuado para su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de un mieloma múltiple.
- [0128] El anticuerpo es adecuado para uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de un linfoma.
- 20 [0129] El anticuerpo es adecuado para uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de una leucemia.
- [0130] El anticuerpo de la invención puede tener al menos una de las siguientes propiedades:
- 25 se une a CD40 humano de SEQ ID NO: 75 con una constante de disociación ( $K_D$ ) de aproximadamente  $5 \times 10^{-9}$  M o menos, cuando la  $K_D$  se mide usando sistema ProteOn XPR36 a 25 °C en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco que contiene 0,01 % de polisorbato 20 (PS-20) y 100 µg/ml de albúmina sérica bovina; o requiere reticulación para su actividad agonista en las células B y en las células dendríticas (CD), donde la actividad agonista en las células B se mide por la expresión superficial de CD23 de células B y la actividad agonista en las CD se mide por la expresión superficial de CD83 de CD en presencia de F(ab')<sub>2</sub> anti-humano de entrecruzamiento a 20 µg/ml, cuando la expresión superficial de CD23 y CD83 se mide usando citometría de flujo.
- 30
- [0131] En algunos casos, un anticuerpo divulgado comprende el HCDR1, el HCDR2, el HCDR3, el LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 de SEQ ID NO: 1, 8, 22, 28, 38 y 42, respectivamente, el VH y el VL de SEQ ID NO: 48 y 63, respectivamente, y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 114 y 130, respectivamente.
- 35
- [0132] En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 89 y 104, respectivamente.
- 40
- [0133] En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 140 y 156, respectivamente.
- [0134] En algunos casos, el anticuerpo comprende el HCDR1, el HCDR2, el HCDR3, el LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 de SEQ ID NO: 2, 7, 25, 26, 39 y 44, respectivamente, el VH y el VL de SEQ ID NO: 49 y 64, respectivamente, y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 115 y 131, respectivamente.
- 45
- [0135] En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 90 y 105, respectivamente.
- 50
- [0136] En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 141 y 157, respectivamente.
- [0137] En algunos casos, el anticuerpo comprende el HCDR1, el HCDR2, el HCDR3, el LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 de SEQ ID NO: 2, 7, 24, 26, 39 y 44, respectivamente, el VH y el VL de SEQ ID NO: 50 y 64, respectivamente, y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 116 y 131, respectivamente.
- 55
- [0138] En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 91 y 105, respectivamente.
- 60
- [0139] En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 142 y 157, respectivamente.
- [0140] En algunos casos, el anticuerpo comprende el HCDR1, el HCDR2, el HCDR3, el LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 de SEQ ID NO: 2, 7, 23, 26, 39 y 44, respectivamente, el VH y el VL de SEQ ID NO: 51 y 64, respectivamente; y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 117 y 131, respectivamente.
- 65

- [0141]** En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 92 y 105, respectivamente.
- 5 **[0142]** En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 143 y 157, respectivamente.
- 10 **[0143]** En algunos casos, el anticuerpo comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de SEQ ID NO: 3, 13, 17, 27, 33 y 43, respectivamente; el VH y el VL de SEQ ID NO: 52 y 65, respectivamente; y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 118 y 132, respectivamente.
- 15 **[0144]** En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 93 y 106, respectivamente.
- 20 **[0145]** En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 144 y 158, respectivamente.
- 25 **[0146]** En algunos casos, el anticuerpo comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de SEQ ID NO: 4, 6, 19, 27, 33 y 43, respectivamente; el VH y el VL de SEQ ID NO: 53 y 65, respectivamente; y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 119 y 132, respectivamente.
- 30 **[0147]** En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 94 y 106, respectivamente.
- 35 **[0148]** En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 145 y 158, respectivamente.
- 40 **[0149]** En algunos casos, el anticuerpo comprende el HCDR1, el HCDR2, el HCDR3, el LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 de SEQ ID NO: 4, 6, 20, 27, 33 y 43, respectivamente; el VH y el VL de SEQ ID NO: 54 y 65, respectivamente; y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 120 y 132, respectivamente.
- 45 **[0150]** En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 95 y 106, respectivamente.
- 50 **[0151]** En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 146 y 158, respectivamente.
- 55 **[0152]** En algunos casos, el anticuerpo comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de SEQ ID NO: 2, 7, 14, 27, 33 y 43, respectivamente; el VH y el VL de SEQ ID NO: 55 y 65, respectivamente; y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 121 y 132, respectivamente.
- 60 **[0153]** En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 96 y 106, respectivamente.
- 65 **[0154]** En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 147 y 158, respectivamente.
- [0155]** En algunos casos, el anticuerpo comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de SEQ ID NO: 4, 6, 21, 27, 33 y 43, respectivamente; el VH y el VL de SEQ ID NO: 56 y 65, respectivamente; y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 122 y 132, respectivamente.
- [0156]** En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 97 y 106, respectivamente.
- [0157]** En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 148 y 158, respectivamente.
- [0158]** En algunos casos, el anticuerpo comprende HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de SEQ ID NO: 4, 9, 15, 30, 36 y 41, respectivamente; el VH y el VL de SEQ ID NO: 57 y 66, respectivamente; y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 123 y 133, respectivamente.
- [0159]** En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 98 y 107, respectivamente.
- [0160]** En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 149 y 159, respectivamente.

- [0161] En algunos casos, el anticuerpo comprende el HCDR1, el HCDR2, el HCDR3, el LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 de SEQ ID NO: 4, 11, 16, 29, 37 y 40, respectivamente, el VH y el VL de SEQ ID NO: 58 y 67, respectivamente; y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 124 y 134, respectivamente.
- 5 [0162] En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 99 y 108, respectivamente.
- [0163] En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 150 y 160, respectivamente.
- 10 [0164] En algunos casos, el anticuerpo comprende el HCDR1, el HCDR2, el HCDR3, el LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 de SEQ ID NO: 4, 12, 15, 30, 35 y 46, respectivamente, el VH y el VL de SEQ ID NO: 59 y 68, respectivamente, y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 125 y 135, respectivamente.
- 15 [0165] En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 100 y 109, respectivamente.
- [0166] En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 151 y 161, respectivamente.
- 20 [0167] En algunos casos, el anticuerpo comprende el HCDR1, el HCDR2, el HCDR3, el LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 de SEQ ID NO: 4, 9, 15, 30, 36 y 41, respectivamente, el VH y el VL de SEQ ID NO: 57 y 70, respectivamente, y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 123 y 137, respectivamente.
- 25 [0168] En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 98 y 111, respectivamente.
- [0169] En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 149 y 163, respectivamente.
- 30 [0170] En algunos casos, el anticuerpo comprende el HCDR1, el HCDR2, el HCDR3, el LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 de SEQ ID NO: 4, 9, 15, 31, 36 y 41, respectivamente, el VH y el VL de SEQ ID NO: 57 y 71, respectivamente, y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 123 y 138, respectivamente.
- 35 [0171] En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 98 y 112, respectivamente.
- [0172] En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 149 y 164, respectivamente.
- 40 [0173] En algunos casos, el anticuerpo comprende el HCDR1, el HCDR2, el HCDR3, el LCDR1, el LCDR2 y el LCDR3 de SEQ ID NO: 4, 9, 15, 31, 36 y 41, respectivamente, el VH y el VL de SEQ ID NO: 57 y 72, respectivamente, y/o la cadena pesada (HC) y la cadena ligera (LC) de SEQ ID NO: 123 y 139, respectivamente.
- 45 [0174] En algunos casos, el VH y el VL están codificados por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 98 y 113, respectivamente.
- [0175] En algunos casos, la HC y la LC están codificadas por un polinucleótido que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 149 y 165, respectivamente.
- 50 [0176] A veces, el anticuerpo comprende secuencias de aminoácidos de regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR) 1 (HCDR1), 2 (HCDR2) y 3 (HCDR3) de la región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 o 62, donde los HCDR se definen por Kabat, Chothia o IMGT.
- 55 [0177] A veces, el anticuerpo comprende regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR) 1 (LCDR1), 2 (LCDR2) y 3 (LCDR3) secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71 o 72, en donde los LCDR están definidos por Kabat, Chothia o IMGT.
- [0178] A veces, el anticuerpo comprende el VH de SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 o 62.
- 60 [0179] En algunos casos, el anticuerpo de la invención comprende el VL de SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71 o 72.
- [0180] Se muestran las secuencias HCDR y LCDR de ejemplos de anticuerpos anti-CD40 de la invención en la **Tabla 2**. Las proteínas VH, VL, HC y LC y las secuencias de aminoácidos de ejemplos de anticuerpos anti-CD40 de la invención se muestran en la **Tabla 3**.
- 65

Tabla 2.

| mAb     | SEQ ID NO: |    |       |       |       |       |       |       |
|---------|------------|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|         | VH         | VL | HCDR1 | HCDR2 | HCDR3 | LCDR1 | LCDR2 | LCDR3 |
| C40M67  | 48         | 63 | 1     | 8     | 22    | 28    | 38    | 42    |
| C40M66  | 49         | 64 | 2     | 7     | 25    | 26    | 39    | 44    |
| C40M63  | 50         | 64 | 2     | 7     | 24    | 26    | 39    | 44    |
| C40M62  | 51         | 64 | 2     | 7     | 23    | 26    | 39    | 44    |
| C40M59  | 52         | 65 | 3     | 13    | 17    | 27    | 33    | 43    |
| C40M58  | 53         | 65 | 4     | 6     | 19    | 27    | 33    | 43    |
| C40M56  | 54         | 65 | 4     | 6     | 20    | 27    | 33    | 43    |
| C40M55  | 55         | 65 | 2     | 7     | 14    | 27    | 33    | 43    |
| C40M51  | 56         | 65 | 4     | 6     | 21    | 27    | 33    | 43    |
| C40M18  | 57         | 66 | 4     | 9     | 15    | 30    | 36    | 41    |
| C40M17  | 58         | 67 | 4     | 11    | 16    | 29    | 37    | 40    |
| C40M12  | 59         | 68 | 4     | 12    | 15    | 30    | 35    | 46    |
| C40M9   | 60         | 69 | 5     | 10    | 18    | 32    | 34    | 47    |
| C40M102 | 57         | 70 | 4     | 9     | 15    | 30    | 36    | 41    |
| C40M103 | 57         | 71 | 4     | 9     | 15    | 31    | 36    | 41    |
| C40M104 | 57         | 72 | 4     | 9     | 15    | 31    | 36    | 41    |
| C40M105 | 61         | 69 | 5     | 10    | 18    | 32    | 34    | 47    |
| C40M121 | 62         | 69 | 5     | 10    | 18    | 32    | 34    | 47    |
| C40M126 | 62         | 69 | 5     | 10    | 18    | 32    | 34    | 47    |

Tabla 3.

| mAb     | Secuencias de aminoácidos |               |               |               | Secuencias de ADN |               |               |               |
|---------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|
|         | VH SEQ ID NO:             | VL SEQ ID NO: | HC SEQ ID NO: | LC SEQ ID NO: | VH SEQ ID NO:     | VL SEQ ID NO: | HC SEQ ID NO: | LC SEQ ID NO: |
| C40M67  | 48                        | 63            | 114           | 130           | 89                | 104           | 140           | 156           |
| C40M66  | 49                        | 64            | 115           | 131           | 90                | 105           | 141           | 157           |
| C40M63  | 50                        | 64            | 116           | 131           | 91                | 105           | 142           | 157           |
| C40M62  | 51                        | 64            | 117           | 131           | 92                | 105           | 143           | 157           |
| C40M59  | 52                        | 65            | 118           | 132           | 93                | 106           | 144           | 158           |
| C40M58  | 53                        | 65            | 119           | 132           | 94                | 106           | 145           | 158           |
| C40M56  | 54                        | 65            | 120           | 132           | 95                | 106           | 146           | 158           |
| C40M55  | 55                        | 65            | 121           | 132           | 96                | 106           | 147           | 158           |
| C40M51  | 56                        | 65            | 122           | 132           | 97                | 106           | 148           | 158           |
| C40M18  | 57                        | 66            | 123           | 133           | 98                | 107           | 149           | 159           |
| C40M17  | 58                        | 67            | 124           | 134           | 99                | 108           | 150           | 160           |
| C40M12  | 59                        | 68            | 125           | 135           | 100               | 109           | 151           | 161           |
| C40M9   | 60                        | 69            | 126           | 136           | 101               | 110           | 152           | 162           |
| C40M102 | 57                        | 70            | 123           | 137           | 98                | 111           | 149           | 163           |
| C40M103 | 57                        | 71            | 123           | 138           | 98                | 112           | 149           | 164           |
| C40M104 | 57                        | 72            | 123           | 139           | 98                | 113           | 149           | 165           |
| C40M105 | 61                        | 69            | 127           | 136           | 102               | 110           | 153           | 162           |
| C40M121 | 62                        | 69            | 128           | 136           | 103               | 110           | 154           | 162           |
| C40M126 | 62                        | 69            | 129           | 136           | 103               | 110           | 155           | 162           |

[0181] Las variantes de los anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 de la invención están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, las variantes pueden comprender una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos en el VH y/o el VL que no afectan negativamente las propiedades de los anticuerpos. En algunos casos, la identidad de secuencia puede ser de aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a una secuencia de aminoácidos de VH o VL de la invención.

[0182] El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de identidad =  $n^{\circ}$  de posiciones idénticas/ $n^{\circ}$  total de posiciones x 100), teniendo en cuenta el número de espacios, y la longitud de cada espacio, que deben introducirse para una alineación óptima de las dos secuencias.

[0183] El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos puede determinarse utilizando el algoritmo de E.

- 5 Meyers y W. Miller (Comput. Appl. Biosci., 4:11-17 (1988)) que se ha incorporado en el programa ALIGN. (versión 2.0), usando una tabla de peso de residuos PAM120, una penalización de longitud de brecha de 12 y una penalización de brecha de 4. Además, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos puede determinarse usando la tabla de Needleman y Wunsch (J. Mol. Biol., 48:444-453 (1970)) que se ha incorporado al programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en <http://www.gcg.com>), usando una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250, y una matriz gap peso de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6.
- 10 **[0184]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH que es al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntico al VH de SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 o 62.
- 15 **[0185]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VL que es al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a el VL de SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71 o 72.
- 20 **[0186]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente a CD40 humano de la invención comprende el VH que es al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica al VH de SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 o 62, y el VL que sea al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a el VL de SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71 o 72.
- 25 **[0187]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención comprende el VH de SEQ ID NO: 48 y el VL o SEQ ID NO: 63, en el que el VH, el VL o ambos VH y VL comprenden opcionalmente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 30 **[0188]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención comprende el VH de SEQ ID NO: 49 y el VL o SEQ ID NO: 64, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprende opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 35 **[0189]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 50 y el VL o SEQ ID NO: 64, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 40 **[0190]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 51 y el VL o SEQ ID NO: 64, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 45 **[0191]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 52 y el VL o SEQ ID NO: 65, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 50 **[0192]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 53 y el VL o SEQ ID NO: 65, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 55 **[0193]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 54 y el VL o SEQ ID NO: 65, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 60 **[0194]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 55 y el VL o SEQ ID NO: 65, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 65 **[0195]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 56 y el VL o SEQ ID NO: 65, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- [0196]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 57 y el VL o SEQ ID NO: 66, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- [0197]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 58 y el VL o SEQ ID NO: 67, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.

- [0198] En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 59 y el VL o SEQ ID NO: 68, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 5 [0199] En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 57 y el VL o SEQ ID NO: 70, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 10 [0200] En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 57 y el VL o SEQ ID NO: 71, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 15 [0201] En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 57 y el VL o SEQ ID NO: 72, en el que el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden opcionalmente una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 20 [0202] En algunas formas de realización, el anticuerpo agonista que se une específicamente a CD40 humano comprende el VH de SEQ ID NO: 61 y el VL de SEQ ID NO: 69. Se describe además un anticuerpo agonista que se une específicamente a CD40 humano que comprende el VH de SEQ ID NO: 61 y el VL de SEQ ID NO: 69 donde el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 25 [0203] En algunas formas de realización, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende el VH de la SEC ID N°: 62 y el VL de la SEQ ID NO: 69. Se describe además un anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano que comprende el VH de la SEQ ID NO: 62 y el VL de SEQ ID NO: 69 donde el VH, el VL o tanto el VH como el VL comprenden una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o quince sustituciones de aminoácidos.
- 30 [0204] En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende una región variable de cadena pesada que comprende secuencias HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y una región variable de cadena ligera que comprende secuencias LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en el que una o más de las secuencias CDR comprenden secuencias de aminoácidos especificadas basadas en los anticuerpos descritos en el presente documento (por ejemplo, los anticuerpos que se muestran en la **Tabla 2**) o modificaciones conservativas de los mismos, y en los que los anticuerpos conservan las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 de la invención.
- 35 [0205] El anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano que comprende ciertas secuencias HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 y modificaciones conservativas de las mismas tiene al menos una de las siguientes propiedades:
- 40 se une al CD40 humano de SEQ ID NO: 75 con una disociación constante ( $K_D$ ) de aproximadamente  $5 \times 10^{-9}$  M o menos, cuando la  $K_D$  se mide utilizando el sistema ProteOn XPR36 a 25 °C en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco que contiene 0,01 % de polisorbato 20 (PS-20) y 100 µg/ml de albúmina de suero bovino; o requiere reticulación para su actividad agonista en las células B y en las células dendríticas (CD), donde la actividad agonista en las células B se mide por la expresión superficial de CD23 de células B y la actividad agonista en las CD se mide por la expresión superficial de CD83 de CD en presencia de F(ab')<sub>2</sub> anti-humano de entrecruzamiento a 20 µg/ml, cuando la expresión superficial de CD23 y CD83 se mide usando citometría de flujo.
- 45 [0206] "Modificación conservadora" se refiere a modificaciones de aminoácidos que no afectan o alteran significativamente las características de unión del anticuerpo que contiene las secuencias de aminoácidos. Las modificaciones conservadoras incluyen sustituciones, adiciones y eliminaciones de aminoácidos. Las sustituciones conservativas son aquellas en las que el aminoácido se reemplaza con un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares están bien definidas e incluyen aminoácidos con cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina, triptófano), cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, fenilalanina, triptófano, histidina, tirosina), cadenas laterales alifáticas (por ejemplo, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina), amida (por ejemplo, asparagina, glutamina), cadenas laterales ramificadas beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales que contienen azufre (cisteína, metionina). Además, cualquier resto nativo en el polipéptido también se puede sustituir con alanina, como se ha descrito previamente para la mutagénesis de barrido de alanina (MacLennan et al., Acta Physiol. Scand. Suppl. 643:55-67, 1998; Sasaki et al., Adv. Biophys. 35:1-24, 1998). Las sustituciones de aminoácidos en los anticuerpos de la invención se pueden realizar mediante métodos bien conocidos, por ejemplo mediante mutagénesis por PCR (patente de EE. UU. N° 4.683.195). Alternativamente, las bibliotecas de variantes pueden generarse usando métodos conocidos, por ejemplo usando codones aleatorios (NNK) o no aleatorios,
- 50
- 55
- 60
- 65

por ejemplo codones DVK, que codifican 11 aminoácidos (Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Arg, Ser, Tyr, Trp). Las variantes de anticuerpos resultantes pueden analizarse en cuanto a sus características utilizando los ensayos descritos en el presente documento.

**[0207]** Aunque los anticuerpos ilustrados en los ejemplos comprenden pares de regiones variables, una de una cadena pesada y otra de una cadena ligera, un experto en la técnica reconocerá que las opciones alternativas pueden comprender regiones variables de cadena pesada o ligera únicas. La región variable única puede usarse para rastrear dominios variables capaces de formar un fragmento de unión a antígeno específico de dos dominios capaz de, por ejemplo, unirse específicamente a CD40. La selección se puede lograr mediante métodos de selección de presentación de fagos usando, por ejemplo, un enfoque combinatorio dual jerárquico descrito en Publ. de Pat. Int. N° WO1992/01047. En este enfoque, se usa una colonia individual que contiene un clon de cadena H o L para infectar una biblioteca completa de clones que codifican la otra cadena (L o H), y el dominio de unión a antígeno específico de dos cadenas resultante se selecciona de acuerdo con técnicas de presentación de fago como se describe en el presente documento y ensayadas para su unión a CD40 y actividad agonista.

**[0208]** Los anticuerpos de la invención pueden generarse utilizando diversas tecnologías. Por ejemplo, puede usarse el método de hibridoma de Kohler y Milstein, Nature 256:495, 1975 para generar anticuerpos monoclonales. En el método del hibridoma, se inmuniza un ratón u otro animal huésped, como un hámster, una rata o un mono, con fragmentos de CD40 humanos o cyno CD40, como el dominio extracelular de CD40, seguido de la fusión de células de bazo de animales inmunizados con células de mieloma usando métodos estándar para formar células de hibridoma (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)). Las colonias que surgen de células de hibridoma individuales inmortalizadas se analizan para la producción de anticuerpos con las propiedades deseadas, tales como especificidad de unión, reactividad cruzada o ausencia de la misma y afinidad por el antígeno.

**[0209]** Se pueden usar diversos animales huéspedes para producir los anticuerpos CD40 de la invención. Por ejemplo, se pueden usar ratones Balb/c para generar anticuerpos anti-CD40 humanos de ratón. Los anticuerpos fabricados en ratones Balb/c y otros animales no humanos pueden humanizarse utilizando diversas tecnologías para generar secuencias más similares a las humanas. Se conocen ejemplos de técnicas de humanización que incluyen la selección de estructuras aceptoras humanas e incluyen injerto de CDR (patente de EE. UU. N° 5.225.539), injerto de SDR (patente de EE. UU. N° 6.818.749), rejuvenecimiento (Padlan, Mol Immunol 28:489-499, 1991), rejuvenecimiento de residuos determinantes de la especificidad (Publ. de Patente de EE. UU. N° 20100261620), adaptación humana (o adaptación del marco humano) (Publ. de Patente de EE. UU. N° US2009/0118127), superhumanización (patente de EE. UU. N° 7.709.226) y selección guiada (Osbourn et al (2005) Methods 36:61-68, 2005; Patente de EE. UU. N° 5.565.332). En estos métodos, las CDR de anticuerpos parentales se transfieren a marcos humanos que pueden seleccionarse en función de su homología general con los marcos parentales, en función de la longitud de CDR del marco, la homología o la información de estructura canónica, o una combinación de los mismos.

**[0210]** Los anticuerpos humanizados pueden optimizarse adicionalmente para mejorar su selectividad o afinidad por un antígeno deseado mediante la incorporación de residuos de soporte de la estructura alterada para preservar la afinidad de unión (mutaciones inversas) mediante técnicas como las descritas en Publ. de Pat. Int. N° WO90/007861 y en Publ. de Pat. Int. N° WO92/22653, o introduciendo una variación en cualquiera de las CDR para mejorar, por ejemplo, la afinidad del anticuerpo.

**[0211]** Los ratones transgénicos que portan loci de inmunoglobulina humana (Ig) en su genoma pueden usarse para generar anticuerpos humanos contra una proteína diana, y se describen, por ejemplo, en Publ. de Pat. Int. N° WO90/04036, Patente de EE. UU. N° 6150584, Publ. de Pat. Int. N° WO99/45962, Publ. de Pat. Int. N° WO02/066630, Publ. de Pat. Int. N° WO02/43478, Lonberg et al (1994) Nature 368:856-9; Green y otros (1994) Nature Genet. 7:13-21; Green & Jakobovits (1998) Exp. Med. 188:483-95; Lonberg y Huszar (1995) Int. Rev. Immunol. 13:65-93; Bruggemann y otros (1991) Eur. J. Immunol. 21:1323-1326; Fishwild y otros (1996) Nat. Biotechnol. 14:845-851; Mendez et al (1997) Nat. Genet. 15:146-156; Green (1999) J. Immunol. Methods 231:11-23; Yang y otros (1999) Cancer Res. 59:1236-1243; Bruggemann y Taussig (1997) Curr. Opin. Biotechnol. 8:455-458; Publ. de Pat. Int. N° WO02/043478). Los locus de inmunoglobulina endógenos en tales ratones pueden romperse o eliminarse, y al menos un locus de inmunoglobulina humana completo o parcial puede insertarse en el genoma del ratón usando recombinación homóloga o no homóloga, usando transcrmosomas o usando minigenes. Empresas como Regeneron (<http://www.regeneron.com>), Harbor Antibodies (<http://www.harbourantibodies.com>), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (<http://www.omtinc.net>), KyMab (<http://www.kymab.com>), Trianni (<http://www.trianni.com>) y Ablexis (<http://www.ablexis.com>) pueden colaborar para proporcionar anticuerpos humanos dirigidos contra un antígeno seleccionado utilizando la tecnología descrita anteriormente.

**[0212]** Los anticuerpos humanos se pueden seleccionar de una biblioteca de presentación de fagos, donde el fago se modifica para expresar inmunoglobulinas humanas o porciones de las mismas, como Fab, anticuerpos de cadena única (scFv) o regiones variables de anticuerpos no apareados o apareados (Knappik et al., J. Mol Biol 296:57-86, 2000, Krebs y col., J Immunol Meth 254:67-84, 2001, Vaughan y col., Nature Biotechnology 14:309-314, 1996, Sheets y col., PITAS (EE. UU.) 95:6157-6162, 1998; Hoogenboom and Winter, J Mol Biol 227:381, 1991; Marks et al., J Mol Biol 222:581, 1991). Los anticuerpos de la invención se pueden aislar, por ejemplo, de la biblioteca de presentación de fagos que expresan regiones variables de cadena ligera y pesada de anticuerpo como proteínas de fusión con la proteína de cubierta

- pIX del bacteriófago como se describe en Shi et al., J Mol Biol 397: 385-96, 2010 e Publ. de Pat. Int. N° WO09/085462). Las bibliotecas pueden examinarse para la unión de fagos a CD40 humano y/o cyno y los clones positivos obtenidos pueden caracterizarse adicionalmente, los Fab aislados de los clones lisados y expresados como IgG de longitud completa. Dichos métodos de presentación en fagos para aislar anticuerpos humanos se describen, por ejemplo, en:
- 5 Patentes de EE. UU. N°s 5.223.409; 5.403.484; y 5.571.698 de Ladner et al.; Patentes de EE. UU. N°s 5.427.908 y 5.580.717 de Dower et al.; Patentes de EE. UU. N°s 5.969.108 y 6.172.197 de McCafferty et al.; y Patentes de EE. UU. N°s 5.885.793; 6.521.404; 6.544.731; 6.555.313; 6.582.915 y 6.593.081 de Griffiths et al.
- 10 **[0213]** La preparación de antígenos inmunogénicos y la producción de anticuerpos monoclonales se pueden realizar utilizando cualquier técnica adecuada, como la producción de proteínas recombinantes. Los antígenos inmunogénicos pueden administrarse a un animal en forma de proteína purificada, o mezclas de proteínas que incluyen células completas o extractos de células o tejidos, o el antígeno puede formarse *de novo* en el cuerpo del animal a partir de ácidos nucleicos que codifican dicho antígeno o una porción del mismo.
- 15 **[0214]** Los anticuerpos de la invención pueden ser humanos o humanizados.
- [0215]** En algunos casos, los anticuerpos agonistas descritos que se unen específicamente a CD40 humano comprenden un marco de VH derivado de IGHV3-23\*03 humano (SEQ ID NO: 79), IGHV1-69\*01 (SEQ ID NO: 80), IGHV3- 23\*01 (SEQ ID NO: 81), IGHV3-23\*04 (SEQ ID NO: 82) o IGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73).
- 20 **[0216]** En algunos casos, los anticuerpos agonistas descritos que se unen específicamente a CD40 humano comprenden un marco de VL derivado de IGKV3-20\*1 humano (SEQ ID NO: 74), IGKV4-1\*01 (SEQ ID NO: 84), IGKV1- 39\*01 (SEQ ID NO: 85), IGLV3-1\*01 (SEQ ID NO: 86) o IGLV2-8\*01 (SEQ ID NO: 87).
- 25 **[0217]** En algunos casos, los anticuerpos agonistas descritos que se unen específicamente a CD40 humano comprenden una estructura de cadena pesada derivada de IGHV3-23\*03 humano (SEQ ID NO: 79) y una estructura de cadena ligera derivada de IGKV3-20\*01 humano (SEQ ID NO: 74).
- 30 **[0218]** En algunos casos, los anticuerpos agonistas descritos que se unen específicamente a CD40 humano comprenden un marco de cadena pesada derivado de IGHV1-69\*01 humano (SEQ ID NO: 80) y un marco de cadena ligera derivado de IGKV4-1\*01 humano (SEQ ID NO: 84).
- [0219]** En algunos casos, los anticuerpos agonistas descritos que se unen específicamente a CD40 humano comprenden un marco de cadena pesada derivado de IGHV1-69\*01 humano (SEQ ID NO: 80) y un marco de cadena ligera derivado de IGKV1-39\*01 humano (SEQ DNI: 85).
- 35 **[0220]** En algunos casos, los anticuerpos agonistas descritos que se unen específicamente a CD40 humano comprenden una estructura de cadena pesada derivada de IGHV3-23\*01 humano (SEQ ID NO: 81) y una estructura de cadena ligera derivada de IGKV1-39\*01 humano (SEQ ID NO: 85).
- 40 **[0221]** En algunas formas de realización, los anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 humano de la invención comprenden un marco de cadena pesada derivado de IGHV3-23\*04 humano (SEQ ID NO: 82) y un marco de cadena ligera derivado de IGLV3-1 humano\*01 (SEQ ID NO: 86).
- 45 **[0222]** En algunas formas de realización, los anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 humano de la invención comprenden un marco de cadena pesada derivado de IGHV4-39\*01 humano (SEQ ID NO: 73) y un marco de cadena ligera derivado de IGLV2-8\*01 humano (SEQ ID NO: 87).
- 50 **[0223]** Los anticuerpos que comprenden regiones variables de cadena pesada o ligera "derivadas de" un marco particular o secuencia de línea germinal se refieren a anticuerpos obtenidos de un sistema que utiliza genes de inmunoglobulina de línea germinal humana, como ratones transgénicos o bibliotecas de expresión de fagos como se describe más adelante. Un anticuerpo que se "deriva de" un marco particular o una secuencia de la línea germinal puede contener diferencias de aminoácidos en comparación con la secuencia de la que se deriva, debido, por ejemplo, a mutaciones somáticas naturales o sustituciones intencionales.
- 55 **[0224]** Los anticuerpos de la invención pueden ser un isotipo IgA, IgD, IgE, IgG o IgM. Los anticuerpos de la invención pueden ser de tipo IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- 60 **[0225]** Los anticuerpos de la invención pueden modificarse además para generar anticuerpos modificados con propiedades similares o alteradas en comparación con el anticuerpo original. El VH, el VL, el VH y el VL, las regiones constantes, el marco de VH, el marco de VL o cualquiera o todas las seis CDR pueden diseñarse en los anticuerpos de la invención.
- 65 **[0226]** Los anticuerpos de la invención pueden diseñarse mediante injerto de CDR. Una o más secuencias de CDR de los anticuerpos de la invención pueden injertarse en una secuencia marco diferente. El injerto de CDR se puede realizar

usando métodos descritos en este documento. A veces, los anticuerpos comprenden un VH que comprende el HCDR1 de SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 o 5, el HCDR2 de SEQ ID NO: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13, el HCDR3 de SEQ ID NO: 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25, y diga que comprende el LCDR1 de SEQ ID NO: 26, 27, 28, 29, 30, 31 o 32, el LCDR2 de SEQ ID NO: 33, 34, 35, 36, 37, 38 o 39 y/o el LCDR3 de SEQ ID NO: 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 o 47, en donde el marco VH no se deriva de IGHV3-23\*03 (SEQ ID NO: 79), IGHV1-69\*01 (SEQ ID NO: 80), IGHV3-23\*01 (SEQ ID NO: 81), IGHV3-23\*04 (SEQ ID NO: 82) o IGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73), y el marco VL no se deriva de IGLV4-1\*01 (SEQ ID NO: 84), IGKV1-39\*01 (SEQ ID NO: 85), IGLV3-1\*01 (SEQ ID NO: 86) o IGLV2-8\*01 (SEQ ID NO: 87).

**[0227]** Las secuencias marco a usar pueden obtenerse de bases de datos de ADN públicas o referencias publicadas que incluyen secuencias de genes de anticuerpos de línea germinal. Por ejemplo, el ADN de la línea germinal y las secuencias de proteínas codificadas para los genes de la región variable de la cadena pesada y ligera humana se pueden encontrar en IMGT®, el sistema de información internacional ImMunoGeneTics® <http://www.imgt.org>. Las secuencias marco que se pueden usar para reemplazar las secuencias marco existentes en los anticuerpos de la invención son aquellas que muestran el mayor porcentaje de identidad con los marcos parentales.

**[0228]** Las secuencias marco de los anticuerpos parentales y manipulados pueden modificarse adicionalmente, por ejemplo mediante retromutaciones para restaurar y/o mejorar la unión del anticuerpo resultante al antígeno como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. N° 6.180.370. Las secuencias flanqueantes de los anticuerpos parentales y manipulados pueden modificarse aún más mediante la mutación de uno o más residuos dentro de la región flanqueante, o incluso dentro de una o más regiones CDR, para eliminar los epítomos de células T y así reducir la inmunogenicidad potencial del anticuerpo. Este enfoque también se denomina "desinmunización" y se describe con mayor detalle en la Publ. de Patente de EE. UU. N° 20030153043.

**[0229]** Los residuos de CDR de los anticuerpos de la invención pueden mutarse para mejorar una o más propiedades de unión del anticuerpo de interés. Se puede realizar mutagénesis dirigida al sitio o mutagénesis mediada por PCR para introducir la(s) mutación(es) y el efecto sobre la unión de anticuerpos, u otra propiedad funcional de interés, se puede evaluar en ensayos *in vitro* o *in vivo* como se describe en este documento y se proporciona en los Ejemplos. Las sustituciones ejemplares que pueden introducirse son modificaciones conservadoras como se discutió anteriormente. Además, típicamente no se alteran más de uno, dos, tres, cuatro o cinco residuos dentro de una región CDR.

**[0230]** Se pueden realizar mutaciones en una región Fc en el anticuerpo de la invención para modular las funciones efectoras y las propiedades farmacocinéticas del anticuerpo.

**[0231]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano pueden comprender al menos una sustitución en un anticuerpo Fc. Se pueden realizar mutaciones de Fc en el anticuerpo de la invención para modular la vida media del anticuerpo. Por ejemplo, se puede introducir una mutación M252Y/S254T/T256E para aumentar la vida media del anticuerpo resultante (Dall'Acqua et al., J Biol Chem 281:23514-240, 2006).

**[0233]** El anticuerpo agonista que se une específicamente a CD40 humano puede comprender al menos una mutación en la región Fc que potencia la unión del anticuerpo a FcγRIIb.

**[0234]** "Unión mejorada a FcγRIIb" se refiere a un aumento estadísticamente significativo en la unión (por ejemplo, disminución en el valor CE<sub>50</sub>) a FcγRIIb por el anticuerpo de la invención que comprende al menos una mutación en la región Fc en comparación con el mismo anticuerpo sin la mutación.

**[0235]** La unión del anticuerpo a FcγRIIb puede evaluarse en células diseñadas para expresar FcγRIIb usando citometría de flujo. En un ensayo de unión ejemplar, se siembran 2x10<sup>5</sup> células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se bloquean en BSA Stain Buffer (BD Biosciences, San José, EE. UU.) durante 30 min a 4°C. Las células se incuban con un anticuerpo de prueba en hielo durante 1,5 horas a 4°C. Después de lavarse dos veces con tampón de tinción BSA, las células se incuban con anticuerpo secundario IgG antihumano marcado con R-PE (Jackson Immunoresearch Laboratories) durante 45 min a 4°C. Las células se lavan dos veces en tampón de tinción y luego se resuspenden en 150 µl de tampón de tinción que contiene tinción viva/muerta DRAQ7 diluida 1:200 (Cell Signaling Technology, Danvers, EE. UU.). Las señales de PE y DRAQ7 de las células teñidas se detectan mediante el citómetro de flujo Miltenyi MACSQuant (Miltenyi Biotec, Auburn, EE. UU.) utilizando los canales B2 y B4 respectivamente. Las células vivas se bloquean en la exclusión de DRAQ7 y las señales de fluorescencia medias geométricas se determinan para al menos 10.000 eventos vivos recopilados. Se utiliza el software FlowJo (Tree Star) para el análisis. Los datos se representan como el logaritmo de la concentración de anticuerpos frente a las señales de fluorescencia medias. El análisis de regresión no lineal se realiza mediante GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc.) y se calculan los valores CE<sub>50</sub>.

**[0236]** La unión mejorada del anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención a FcγRIIb puede mejorar el entrecruzamiento de las moléculas de CD40 conduciendo a una activación de CD40 más fuerte por parte de los anticuerpos agonistas. Ejemplos de mutaciones de Fc que dan como resultado anticuerpos que tienen un aumento de FcγRIIb son una mutación S267E, una mutación S267D, una mutación S267E/I332E, una mutación S267E/L328F, una mutación G236D/S267E y una mutación E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D, numeración de residuos según el índice de la UE.

**[0237]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende una mutación S267E en la región Fc, en donde la numeración de los residuos está de acuerdo con el índice EU.

**[0238]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende una mutación S267E/I332E en la región Fc, en donde la numeración de los residuos está de acuerdo con el índice EU.

**[0239]** En algunos casos, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende una mutación S267E/L328F en la región F, en donde la numeración de los residuos está de acuerdo con el índice EU.

**[0240]** A veces, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende una mutación E233D/G237D/H268D/P271G/A330R/P238D en la región Fc, en donde el residuo la numeración es de acuerdo con el índice de la UE.

**[0241]** A veces, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano comprende al menos una mutación en la región Fc que mejora la unión del anticuerpo a un receptor Fcγ (FcγR) y/o mejora las funciones efectoras de Fc tales como la unión a C1q, citotoxicidad dependiente del complemento (GDC), citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) o fagocitosis (ADCP).

**[0242]** Las posiciones de la región Fc que pueden mutarse para aumentar la unión del anticuerpo a la Fcγ activadora y/o potenciar las funciones efectoras del anticuerpo son las descritas, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. N° 6.737.056, Publ. de Patente de EE. UU. N° 2015/0259434, Shields et al., (2001) J Biol Chem 276:6591-6604, Lazar et al., (2006) Proc Natl Acad Sci, 103:4005-4010, Stavenhagen et al., (2007) Cancer Res 67:8882-8890, Richards et al., (2008) Mol Cancer Ther 7:2517-2527, Diebolder et al. Science; publicado en línea el 13 de marzo de 2014; doi: 10.1126/ciencia.1248943, e incluyen las posiciones 236, 239, 243, 256, 290, 292, 298, 300, 305, 312, 326, 330, 332, 333, 334, 345, 360, 339, 378, 396 o 430 (numeración residual según el índice de la UE). Ejemplos de mutaciones que se pueden realizar individualmente o en combinación son una mutación G236A, una mutación S239D, una mutación F243L, una mutación T256A, una mutación K290A, una mutación R292P, una mutación S298A, una mutación Y300L, una mutación V305L, una mutación K326A, una mutación A330K, una mutación I332E, una mutación E333A, una mutación K334A, una mutación A339T y una mutación P396L. Ejemplos de sustituciones de combinación que resultan en anticuerpos con aumento de ADCC o ADCP son una mutación S239D/I332E, una mutación S298A/E333A/K334A, una mutación F243L/R292P/Y300L, una mutación F243L/R292P/Y300L/P396L, una mutación F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L y una mutación G236A/S239D/I332E en IgG1.

**[0243]** Las posiciones de la región Fc que pueden mutarse para potenciar la CDC del anticuerpo son las descritas, por ejemplo, en Solicitud de Patente Int. WO2014/108198, Idusogie et al., (2001) J Immunol 166:2571-2575 y Moore et al., (2010) Mabs, 2:181-189, e incluyen las posiciones 267, 268, 324, 326, 333, 345 y 430. Mutaciones de ejemplo que se pueden realizar individualmente o en combinación son una mutación S267E, una mutación F1268F, una mutación S324T, una mutación K326A, una mutación K326W, una mutación E333A, una mutación E345K, una mutación E345Q, una mutación E345R, una mutación E345Y, una mutación E430S, una mutación E430F y una mutación E430T. Ejemplos de mutaciones combinadas que dan como resultado anticuerpos con un aumento de CDC son una mutación K326A/E333A, una mutación K326W/E333A, una mutación H268F/S324T, una mutación S267E/H268F, una mutación S267E/S324T y una mutación S267E/H268F/S324T en IgG1.

**[0244]** La capacidad de los anticuerpos monoclonales para inducir ADCC también puede mejorarse modificando su componente de oligosacárido. La IgG1 o IgG3 humana se N-glicosila en Asn297 con la mayoría de los glucanos en las bien conocidas formas biantenarias G0, G0F, G1, G1F, G2 o G2F. Los anticuerpos producidos por células CHO no manipuladas normalmente tienen un contenido de glicano fucosa de aproximadamente al menos el 85 %. La eliminación de la fucosa central de los oligosacáridos de tipo complejo biantenario unidos a las regiones Fc mejora la ADCC de los anticuerpos a través de la unión mejorada de FcγRIIIa sin alterar la unión al antígeno o la actividad de CDC. Dichos mAbs se pueden lograr usando diferentes métodos que se ha informado que conducen a la expresión exitosa de anticuerpos relativamente defucosilados que llevan el tipo complejo biantenario de oligosacáridos Fc, como el control de la osmolalidad del cultivo (Konno et al., Cytotechnology 64: 249-65, 2012), aplicación de una variante de la línea CHO Lec13 como línea celular huésped (Shields et al., J Biol Chem 277:26733-26740, 2002), aplicación de una variante de la línea CHO EB66 como línea celular huésped (Olivier et al., Mabs;2(4), 2010; Epub antes de la impresión; PMID:20562582), aplicación de una línea celular de hibridoma de rata YB2/0 como línea celular huésped (Shinkawa et al., J Biol Chem 278:3466-3473, 2003), introducción de pequeños ARN de interferencia específicamente contra el gen de la α 1,6-fucosiltransferasa (*FUT8*) (Mori et al., Biotechnol Bioeng 88:901-908, 2004), o coexpresión de β-1,4-N-acetilglucosaminiltransferasa III y Golgi α-manosidasa II o un potente inhibidor de alfa-manosidasa I, kifunensina (Ferrara et al., J Biol Chem 281:5032-5036, 2006, Ferrara et al., Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006; Xhou et al., Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008).

**[0245]** En algunas formas de realización, los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención tienen una estructura de glicano biantenario con un contenido de fucosa de aproximadamente entre 0 % y aproximadamente 15 %, por ejemplo, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o 0 %.

**[0246]** En algunas formas de realización, los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención tienen una estructura de glicano biantenario con un contenido de fucosa de aproximadamente 50 %, 40 %, 45

%, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 % o 0 %

**[0247]** "Contenido de fucosa" significa la cantidad de monosacárido de fucosa dentro de la cadena de azúcar en Asn297. La cantidad relativa de fucosa es el porcentaje de estructuras que contienen fucosa en relación con todas las glicoestructuras. Estos pueden caracterizarse y cuantificarse mediante múltiples métodos, por ejemplo: 1) usando MALDI-TOF de muestra tratada con N-glucosidasa F (por ejemplo, estructuras complejas, híbridas y oligo- y con alto contenido de manosa) como se describe en Publ. de Pat. Int. N° WO2008/077546; 2) por liberación enzimática de los glicanos Asn297 con posterior derivatización y detección/cuantificación por HPLC (UPLC) con detección por fluorescencia y/o HPCL-EM (UPCL-EM); 3) análisis de proteína intacta del mA b nativo o reducido, con o sin tratamiento de los glicanos Asn297 con Endo S u otra enzima que escinde entre el primer y el segundo monosacárido GlcNAc, dejando la fucosa unida al primer GlcNAc; 4) digestión del mA b a péptidos constituyentes por digestión enzimática (por ejemplo, tripsina o endopeptidasa Lys-C), y posterior separación, detección y cuantificación por HPCL-EM (UPCL-EM) o 5) separación de los oligosacáridos mA b de la proteína mA b por desglicosilación enzimática específica con PNGase F en Asn 297. Los oligosacáridos liberados pueden marcarse con un fluoróforo, separarse e identificarse mediante diversas técnicas complementarias que permiten: caracterización fina de las estructuras de glicanos mediante espectrometría de masas de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI) por comparación de las masas experimentales con las masas teóricas, determinación del grado de sialilación por HPLC de intercambio iónico (GlycoSep C), separación y cuantificación de las formas de oligosacáridos según criterios de hidrofilia por HPLC en fase normal (GlycoSep N), y separación y cuantificación de los oligosacáridos por electroforesis capilar de alto rendimiento-fluorescencia inducida por láser (HPCE-LIF).

**[0248]** "Baja fucosa" o "bajo contenido de fucosa" como se usan en la solicitud se refieren a anticuerpos con un contenido de fucosa de aproximadamente 0% - 15%.

**[0249]** "Fucosa normal" o "contenido normal de fucosa" como se usan en el presente documento se refieren a anticuerpos con un contenido de fucosa de aproximadamente más del 50 %, típicamente aproximadamente más del 60 %, 70 %, 80 % o más del 85 %.

**[0250]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 de la invención que tiene ADCC, ADCP y/o CDC mejorados, pueden ser útiles en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas que expresan CD40.

**[0251]** "Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos", "citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos" o "ADCC" es un mecanismo para inducir la muerte celular que depende de la interacción de las células diana recubiertas de anticuerpos con las células efectoras que poseen actividad lítica, como las células asesinas naturales, los monocitos, los macrófagos y los neutrófilos a través de los receptores Fc gamma (FcyR) expresados en las células efectoras. Por ejemplo, las células NK expresan FcyRIIIa, mientras que los monocitos expresan FcyRI, FcyRII y FcyRIIIa. Para evaluar la actividad ADCC de los anticuerpos de la invención, el anticuerpo puede agregarse a las células diana en combinación con células efectoras inmunitarias, que pueden ser activadas por los complejos antígeno-anticuerpo que dan como resultado la citólisis de la célula diana. La citólisis generalmente se detecta por la liberación de marca (por ejemplo, sustratos radiactivos, tintes fluorescentes o proteínas intracelulares naturales) de las células lisadas. Ejemplos de células efectoras para dichos ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células NK. Las células diana ejemplares incluyen células que expresan CD40.

**[0252]** "Fagocitosis celular dependiente de anticuerpos" ("ADCP") se refiere a un mecanismo de eliminación de células diana recubiertas de anticuerpos por internalización por células fagocíticas, tales como macrófagos o células dendríticas. ADCP puede evaluarse utilizando macrófagos derivados de monocitos como células efectoras y células que expresan CD40 diseñadas para expresar GPP u otra molécula marcada como células diana. La proporción de células efectoras:diana puede ser, por ejemplo, de 4:1. Las células efectoras pueden incubarse con células diana durante 4 horas con o sin el anticuerpo CD40 de prueba. Después de la incubación, las células pueden separarse utilizando Accutase. Los macrófagos pueden identificarse con anticuerpos anti-CD 11 y anti-CD14 acoplados a un marcador fluorescente, y el porcentaje de fagocitosis puede determinarse en función del % de fluorescencia de GFP en los macrófagos CD11<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup> usando métodos estándar.

**[0253]** "Citotoxicidad dependiente del complemento", o "CDC", se refiere a un mecanismo para inducir la muerte celular en el que un dominio efector Fc de un anticuerpo unido a la diana se une y activa el componente C1q del complemento que, a su vez, activa la cascada del complemento que conduce a la muerte de la célula diana. La activación del complemento también puede resultar en el depósito de componentes del complemento en la superficie de la célula diana que facilitan la ADCC al unirse a los receptores del complemento (p. ej., CR3) en los leucocitos. La CDC de las células que expresan CD40 se puede medir, por ejemplo, colocando en placas células que expresan CD40 en un medio apropiado, añadiendo anticuerpos anti-CD4 a la mezcla, seguido de la adición de suero humano combinado. Después del período de incubación, el porcentaje (%) de células lisadas puede detectarse como % de células teñidas con yoduro de propidio en el ensayo FACS usando métodos estándar.

**[0254]** "ADCC mejorada", "CDC mejorada" y "ADCP mejorada" se refieren a un aumento estadísticamente significativo en ADCC, CDC y/o ADCP mediado por el anticuerpo de la invención que comprende al menos una mutación en la región

Fc en comparación con el mismo anticuerpo sin la mutación. ADCC, CDC y/o ADCP, tales como los ensayos descritos en el presente documento y en los ensayos descritos en las patentes de EE. UU. N° 8.871.204.

**[0255]** Además, los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención pueden modificarse postraduccionalmente mediante procesos tales como glicosilación, isomerización, desglicosilación o modificación covalente no natural, como la adición de fracciones de polietilenglicol (pegilación) y lipidación. Tales modificaciones pueden ocurrir *in vivo* o *in vitro*. Por ejemplo, los anticuerpos de la invención pueden conjugarse con polietilenglicol (PEGilado) para mejorar sus perfiles farmacocinéticos. La conjugación puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Se ha demostrado que la conjugación de anticuerpos terapéuticos con PEG mejora la farmacodinámica sin interferir con la función (Knigh et al., Platelets 15:409-18, 2004; Leong et al., Cytokine 16:106-19, 2001; Yang et al., Protein Eng. 16:761-70, 2003).

**[0256]** Los anticuerpos o sus fragmentos de unión a antígeno pueden modificarse para mejorar la estabilidad, selectividad, reactividad cruzada, afinidad, inmunogenicidad u otras propiedades biológicas o biofísicas deseables que están dentro del alcance de la invención. La estabilidad de un anticuerpo está influenciada por una serie de factores, que incluyen (1) el empaquetamiento del núcleo de los dominios individuales que afecta su estabilidad intrínseca, (2) las interacciones de la interfaz proteína/proteína que tienen un impacto en el emparejamiento HC y LC, (3) el entierro de residuos polares y cargados, (4) red de enlaces H para residuos polares y cargados; y (5) carga superficial y distribución de residuos polares entre otras fuerzas intramoleculares e intermoleculares (Worn et al., J Mol Biol 305:989-1010, 2001). Los posibles residuos que desestabilizan la estructura pueden identificarse en función de la estructura cristalina del anticuerpo o mediante modelado molecular en ciertos casos, y el efecto de los residuos en la estabilidad del anticuerpo puede probarse generando y evaluando variantes que albergan mutaciones en los residuos identificados. Una de las maneras de aumentar la estabilidad de los anticuerpos es aumentar el punto medio de transición térmica ( $T_m$ ) medido por calorimetría diferencial de barrido (DSC). En general, la proteína  $T_m$  está correlacionada con su estabilidad e inversamente correlacionada con su susceptibilidad al desdoblamiento y desnaturalización en solución y los procesos de degradación que dependen de la tendencia de la proteína a desdoblarse (Remmele et al., Biopharm 13:36-46, 2000). Varios estudios han encontrado una correlación entre la clasificación de la estabilidad física de las formulaciones medidas como estabilidad térmica por DSC y la estabilidad física medida por otros métodos (Gupta et al., AAPS PharmSci 5E8, 2003; Zhang et al., J Pharm Sci 93:3076-89, 2004; Maa et al., Int J Pharm 140:155-68, 1996; Bedu-Addo et al., Pharm Res 21:1353-61, 2004; Remmele et al., Pharm Res 15:200 -8, 1997). Los estudios de formulación sugieren que un Fab  $T_m$  tiene implicaciones para la estabilidad física a largo plazo de un mAb correspondiente.

**[0257]** En algunas formas de realización, el anticuerpo de la invención es un anticuerpo multiespecífico.

**[0258]** En algunas formas de realización, el anticuerpo de la invención es un anticuerpo biespecífico.

**[0259]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención pueden diseñarse en anticuerpos biespecíficos que también están incluidos dentro del alcance de la invención.

**[0260]** Los anticuerpos biespecíficos de longitud completa pueden generarse, por ejemplo, usando el intercambio de brazos Fab (p. ej., intercambio de media molécula, intercambio en el par de cadena pesada - cadena ligera) entre dos anticuerpos bivalentes monoespecíficos mediante la introducción de mutaciones en la interfaz CH3 de la cadena pesada en cada media molécula para favorecer la formación de heterodímeros de dos semimoléculas de anticuerpos que tienen una especificidad distinta, ya sea *in vitro* en un entorno libre de células o utilizando la coexpresión. La reacción de intercambio de brazos Fab es el resultado de una reacción de isomerización de enlaces disulfuro y disociación-asociación de dominios CH3. Los enlaces disulfuro de cadena pesada en las regiones bisagra de los anticuerpos monoespecíficos parentales se reducen. Las cisteínas libres resultantes de uno de los anticuerpos monoespecíficos parentales forman un enlace disulfuro entre cadenas pesadas con residuos de cisteína de una segunda molécula de anticuerpo monoespecífico parental y, simultáneamente, los dominios CH3 de los anticuerpos parentales se liberan y reforman por disociación-asociación. Los dominios CH3 de los brazos Fab pueden diseñarse para favorecer la heterodimerización sobre la homodimerización. El producto resultante es un anticuerpo biespecífico que tiene dos brazos Fab o medias moléculas, cada una de las cuales se une a un epítipo distinto. Pueden usarse las mutaciones F405L en una cadena pesada y K409R en la otra cadena pesada. Para generar anticuerpos biespecíficos, el primer anticuerpo bivalente monoespecífico y el segundo anticuerpo bivalente monoespecífico se modifican para que tengan una mutación F405L o K409R en la región Fc, los anticuerpos se incuban juntos en condiciones reductoras suficientes para permitir que las cisteínas en la región bisagra sufran isomerización de enlaces de disulfuro; generando así el anticuerpo biespecífico por intercambio de brazos Fab. Las condiciones de incubación pueden restaurarse óptimamente a no reductoras. Ejemplos de agentes reductores que pueden usarse son 2-mercaptoetilamina (2-MEA), ditiotritol (DTT), ditiotritol (DTE), glutatión, tris(2 carboxietil)fosfina (TCEP), L-cisteína y beta-mercaptoetanol. Por ejemplo, la incubación durante al menos 90 min a una temperatura de al menos 20 °C en presencia de al menos 25 mM de 2-MEA o en presencia de al menos 0,5 mM de ditiotritol a un pH de 5-8, por ejemplo se puede usar a pH de 7,0 o a pH de 7,4.

**[0261]** Los anticuerpos biespecíficos también se pueden generar usando diseños como Knob-in-Hole (Genentech), CrossMAbs (Roche) y emparejados electrostáticamente (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y (Genentech), el cuerpo de dominio de ingeniería Strand Exchange (SEEDbody) (EMD Serono) y el biclónico (Merus).

**[0262]** La estrategia "Knob-in-Hole" (ver, por ejemplo, Publ. Int. N° WO 2006/028936) puede usarse para generar anticuerpos biespecíficos de longitud completa de la invención. Brevemente, los aminoácidos seleccionados que forman la interfaz de los dominios CH3 en la IgG humana pueden mutarse en posiciones que afectan las interacciones del dominio CH3 para promover la formación de heterodímeros. Un aminoácido con una cadena lateral pequeña (agujero) se introduce en una cadena pesada de un anticuerpo que se une específicamente a un primer antígeno y un aminoácido con una cadena lateral grande (botón) se introduce en una cadena pesada de un anticuerpo que se une específicamente a un segundo antígeno. Después de la coexpresión de los dos anticuerpos, se forma un heterodímero como resultado de la interacción preferencial de la cadena pesada con un "agujero" con la cadena pesada con un "botón". Ejemplos de pares de sustitución de CH3 que forman una perilla y un orificio son (expresados como posición modificada en el primer dominio CH3 de la primera cadena pesada/posición modificada en el segundo dominio CH3 de la segunda cadena pesada): T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S y T366W/T366S\_L368A\_Y407V.

**[0263]** La tecnología CrossMAb puede usarse para generar anticuerpos biespecíficos de longitud completa de la invención. Los CrossMAb, además de utilizar la estrategia "Knob-in-Hole" para promover el intercambio de brazos Fab, tienen en uno de los medios brazos los dominios CH1 y CL intercambiados para garantizar el emparejamiento correcto de la cadena ligera del anticuerpo biespecífico resultante (ver, por ejemplo, Patente de EE. UU. N° 8.242.247).

**[0264]** Se pueden utilizar otras estrategias cruzadas para generar anticuerpos biespecíficos de longitud completa de la invención mediante el intercambio de dominios variables o constantes, o ambos, entre la cadena pesada y la cadena ligera o dentro de la cadena pesada en los anticuerpos biespecíficos, ya sea en uno o ambos brazos. Estos intercambios incluyen, por ejemplo, VH-CH1 con VL-CL, VH con VL, CH3 con CL y CH3 con CH1 como se describe en Publ. Int. de Patente N°s WO2009/080254, WO2009/080251, WO2009/018386 y WO2009/080252.

**[0265]** Se pueden usar otras estrategias tales como promover la heterodimerización de la cadena pesada usando interacciones electrostáticas mediante la sustitución de residuos cargados positivamente en una superficie CH3 y residuos cargados negativamente en una segunda superficie CH3, como se describe en la Publ. de Patente de EE. UU. N° US2010/0015133; Publ. de Patente de EE. UU. N° US2009/0182127; Publ. de Patente de EE. UU. N° US2010/028637 o Publ. de Patente de EE. UU. N° US2011/0123532. En otras estrategias, la heterodimerización puede promoverse mediante las siguientes sustituciones (expresadas como posiciones modificadas en el primer dominio CH3 de la primera cadena pesada/posición modificada en el segundo dominio CH3 de la segunda cadena pesada): L351Y\_F405A\_Y407V/T394W, T366I\_K392M\_T394W/F405A\_Y407V, T366L\_K392M\_T394W/F405A\_Y407V, L351Y\_Y407A/T366A\_K409F, L351Y\_Y407A/T366V\_K409F, Y407A/T366A\_K409F o T350V\_L351Y\_F405A\_Y407V/T350V\_T366L\_K392L\_T394W como se describe en la Publ. de Patente de EE. UU. N° US2012/0149876 o Publ. de Patente de EE. UU. N° US2013/0195849.

**[0266]** La tecnología LUZ-Y se puede utilizar para generar anticuerpos biespecíficos de la invención. En esta tecnología, se agrega una cremallera de leucina en el extremo C terminal de los dominios CH3 para impulsar el montaje de heterodímeros de mAbs parentales que se eliminan después de la purificación como se describe en Wranik et al., (2012) J Biol Chem 287(52): 42221-9.

**[0267]** La tecnología SEEDbody se puede utilizar para generar anticuerpos biespecíficos de la invención. Los cuerpos SEED tienen, en sus dominios constantes, residuos de IgG seleccionados sustituidos con residuos de IgA para promover la heterodimerización como se describe en la Patente de EE. UU. N° US20070287170.

**[0268]** Las mutaciones se realizan típicamente a nivel de ADN en una molécula tal como el dominio constante del anticuerpo usando métodos estándar.

**[0269]** Los anticuerpos de la invención pueden diseñarse en varios formatos de anticuerpos bien conocidos.

**[0270]** En algunas formas de realización, los anticuerpos biespecíficos incluyen moléculas de direccionamiento dual similares a IgG recombinantes, donde los dos lados de la molécula contienen cada uno el fragmento Fab o parte del fragmento Fab de al menos dos anticuerpos diferentes; moléculas de fusión de IgG, en las que los anticuerpos IgG de longitud completa se fusionan con un fragmento Fab adicional o partes del fragmento Fab; moléculas de fusión Fc, en las que moléculas Fv de cadena sencilla o diacuerpos estabilizados se fusionan con dominios constantes de cadena pesada, regiones Fc o partes de los mismos; moléculas de fusión Fab, en las que diferentes fragmentos Fab se fusionan entre sí; anticuerpos basados en ScFv y diacuerpos y de cadena pesada (p. ej., anticuerpos de dominio, nanocuerpos) en los que diferentes moléculas Fv de cadena sencilla o diferentes diacuerpos o diferentes anticuerpos de cadena pesada (p. ej., anticuerpos de dominio, nanocuerpos) se fusionan entre sí o con otra proteína o molécula transportadora.

**[0271]** La invención también proporciona un anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano que tiene las secuencias VH y VL especificadas anteriormente, en el que el VH está codificado por un primer polinucleótido y el VL está codificado por un segundo polinucleótido. El polinucleótido puede ser un ácido desoxinucleico complementario (ADNc) y puede tener codones optimizados para la expresión en un huésped adecuado. La optimización de codones es una tecnología bien conocida.

**Polinucleótido, vectores, células huésped**

**[0272]** La invención también proporciona un polinucleótido aislado que codifica el VH del anticuerpo de la invención y el VL del anticuerpo de la invención, o la cadena pesada del anticuerpo de la invención y la cadena ligera del anticuerpo de la invención.

**[0273]** También se describe un polinucleótido aislado que codifica el VH de SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 o 62.

**[0274]** También se describe un polinucleótido aislado que codifica el VL de SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 72.

**[0275]** En ocasiones, un polinucleótido aislado codifica el VH de SEQ ID NO: 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61 o 62 y el VL de SEQ ID NO: 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 72.

**[0276]** También se describe un polinucleótido aislado que comprende la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112 o 113.

**[0277]** También se describe un polinucleótido aislado que codifica la cadena pesada de SEQ ID NO: 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 127, 128 o 129.

**[0278]** También se describe un polinucleótido aislado que codifica la cadena ligera de SEQ ID NO: 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138 o 139.

**[0279]** En ocasiones, un polinucleótido aislado codifica la cadena pesada de SEQ ID NO: 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 127, 128 o 129 y una cadena ligera de SEQ ID NO: 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138 o 139.

**[0280]** También se describe un polinucleótido aislado que comprende la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164 o 165.

**[0281]** Las secuencias de polinucleótidos que codifican el VH o el VL o un fragmento de unión a antígeno del mismo de los anticuerpos de la invención, o la cadena pesada y la cadena ligera de los anticuerpos de la invención pueden unirse operativamente a uno o más elementos reguladores, como un promotor o potenciador, que permiten la expresión de la secuencia de nucleótidos en la célula huésped deseada. El polinucleótido puede ser un ADNc.

**[0282]** La invención también proporciona un vector que comprende el polinucleótido de la invención. Dichos vectores pueden ser vectores plasmídicos, vectores virales, vectores para la expresión de baculovirus, vectores basados en transposones o cualquier otro vector adecuado para la introducción del polinucleótido sintético de la invención en un organismo dado o trasfondo genético por cualquier medio. Por ejemplo, los polinucleótidos que codifican regiones variables de cadena ligera y pesada de los anticuerpos de la invención, opcionalmente unidos a regiones constantes, se insertan en vectores de expresión. Las cadenas ligera y pesada se clonan en el mismo vector de expresión. Los segmentos de ADN que codifican cadenas de inmunoglobulina pueden unirse operativamente a secuencias de control en el vector o vectores de expresión que aseguran la expresión de polipéptidos de inmunoglobulina. Dichas secuencias de control incluyen secuencias señal, promotores (p. ej., promotores heterólogos o asociados de forma natural), elementos potenciadores y secuencias de terminación de la transcripción, y se eligen para que sean compatibles con la célula huésped elegida para expresar el anticuerpo. Una vez que el vector se ha incorporado al huésped apropiado, el huésped se mantiene en condiciones adecuadas para un alto nivel de expresión de las proteínas codificadas por los polinucleótidos incorporados.

**[0283]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 89 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 104.

**[0284]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 90 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 90 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 104. SEQ ID NO: 105.

**[0285]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 91 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 105.

**[0286]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 92 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 105.

**[0287]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 93 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 106.

**[0288]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 94 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 106.

**[0289]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 95 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 106.

**[0290]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 96 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 106.

**[0291]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 97 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 106.

**[0292]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 98 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 98 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 106. SEQ ID NO: 107.

**[0293]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 99 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 108.

**[0294]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 100 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 109.

**[0295]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 98 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 111.

**[0296]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 98 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 112.

**[0297]** En algunos casos, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 98 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 113.

**[0298]** En algunas formas de realización, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 102 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 110.

**[0299]** En algunas formas de realización, el vector comprende el polinucleótido de SEQ ID NO: 103 y el polinucleótido de SEQ ID NO: 110.

**[0300]** Los vectores de expresión adecuados son típicamente replicables en los organismos hospedantes como episomas o como una parte integral del ADN cromosómico del huésped. Comúnmente, los vectores de expresión contienen marcadores de selección tales como resistencia a ampicilina, resistencia a higromicina, resistencia a tetraciclina, resistencia a kanamicina o resistencia a neomicina para permitir la detección de aquellas células transformadas con las secuencias de ADN deseadas.

**[0301]** Los elementos promotores y potenciadores adecuados son conocidos en la técnica. Para la expresión en una célula eucariótica, los ejemplos de promotores incluyen elementos promotores y potenciadores del gen de la inmunoglobulina de cadena ligera y/o pesada; promotor temprano inmediato de citomegalovirus; promotor de la timidina quinasa del virus del herpes simple; promotores tempranos y tardíos de SV40; promotor presente en repeticiones terminales largas de un retrovirus; promotor de metalotioneína-I de ratón; y varios promotores específicos de tejidos conocidos. La selección del vector y el promotor apropiados se encuentra dentro del nivel de los expertos en la técnica.

**[0302]** Los vectores ejemplares que pueden usarse son Bacterial: pBs, phagescript, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (Stratagene, La Jolla, California, EE. UU.); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540 y pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Suecia). Eucariotas: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene) pSVK3, pBPV, pMSG y pSVL (Pharmacia), pEE6,4 (Lonza) y pEE12,4 (Lonza).

**[0303]** La invención también proporciona una célula huésped que comprende uno o más vectores de la invención. "Célula huésped" se refiere a una célula en donde se ha introducido un vector. Se entiende que el término célula huésped se refiere no sólo a la célula objeto particular sino también a la progenie de tal célula, y también a una línea celular estable generada a partir de la célula objeto particular. Debido a que pueden ocurrir ciertas modificaciones en las generaciones sucesivas debido a mutaciones o influencias ambientales, dicha progenie puede no ser idéntica a la célula madre, pero aun así se incluye dentro del alcance del término "huésped" como se usa en el presente documento. Tales células huésped pueden ser células eucariotas, células procariotas, células vegetales o células arqueales.

**[0304]** *Escherichia coli*, bacilos, tales como *Bacillus subtilis* y otras enterobacterias, como *Salmonella*, *Serratia* y varias especies de *Pseudomonas* son ejemplos de células huésped procarióticas. Otros microbios, como la levadura, también son útiles para la expresión. *Saccharomyces* (por ejemplo, *S. cerevisiae*) y *Pichia* son ejemplos de células huésped de levadura adecuadas. Ejemplos de células eucariotas pueden ser de mamíferos, insectos, aves u otros orígenes animales. Las células eucariotas de mamíferos incluyen líneas celulares inmortalizadas tales como hibridomas o líneas celulares de mieloma tales como líneas celulares murinas SP2/0 (American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA, CRL-1581), NS0 (Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC), Salisbury, Wiltshire, Reino Unido, ECACC N° 85110503), FO (ATCC CRL-1646) y Ag653 (ATCC CRL-1580). Una línea celular de mieloma humano ejemplar es U266 (ATCC CRL-TIB-196). Otras líneas celulares útiles incluyen las derivadas de células de ovario de hámster chino (CHO) como CHOK1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD), Potelligent® CHOK2SV (Lonza), CHO-K1 (ATCC CRL-61) o DG44.

**[0305]** La invención también proporciona un método para producir un anticuerpo de la invención que comprende cultivar la célula huésped de la invención en condiciones en las que se expresa el anticuerpo y recuperar el anticuerpo producido por la célula huésped. Los métodos para producir anticuerpos y purificarlos son bien conocidos en la técnica. Una vez sintetizados (ya sea químicamente o de forma recombinante), los anticuerpos completos, sus dímeros, cadenas ligeras y/o pesadas individuales u otros fragmentos de anticuerpos como VH y/o VL, pueden purificarse de acuerdo con procedimientos estándar, incluida la precipitación con sulfato de amonio, las columnas de afinidad, cromatografía en columna, purificación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), electroforesis en gel y similares (ver

generalmente Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, NY, (1982)). Un anticuerpo sujeto puede ser sustancialmente puro, por ejemplo, al menos alrededor del 80 % al 85 % puro, al menos alrededor del 85 % al 90 % puro, al menos alrededor del 90 % al 95 % puro, o al menos alrededor del 98 % al 99 %, o más, puro, por ejemplo, libre de contaminantes tales como desechos celulares, macromoléculas, etc., distintos del anticuerpo objeto.

**[0306]** Otra forma de realización de la invención es un método para producir un anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano que comprende:

incorporar el primer polinucleótido que codifica el VH del anticuerpo y el segundo polinucleótido que codifica el VL del anticuerpo en un vector de expresión;  
transformar una célula huésped con el vector de expresión;  
cultivar la célula huésped en medio de cultivo en condiciones en las que VL y VH se expresan y forman el anticuerpo; y  
recuperar el anticuerpo de la célula huésped o del medio de cultivo.

**[0307]** Las secuencias de polinucleótidos de la invención pueden incorporarse en vectores utilizando métodos de biología molecular estándar. La transformación, el cultivo, la expresión de anticuerpos y la purificación de la célula huésped se realizan utilizando métodos bien conocidos.

## **Métodos de tratamiento**

**[0308]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención tienen utilidades diagnósticas *in vitro* e *in vivo*, así como terapéuticas y profilácticas. Por ejemplo, los anticuerpos de la invención pueden administrarse a células en cultivo, *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, como cánceres y enfermedades infecciosas.

**[0309]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención, por ejemplo anticuerpos C40M67, C40M66, C40M63, C40M62, C40M59, C40M58, C40M56, C40M55, C40M51, C40M18, C40M17, C40M12, C40M102, C40M10104, C40M10104, C12, C10 y C40M126, pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de cualquier afección o enfermedad en donde potenciar la señalización de CD40 puede ser terapéuticamente eficaz y puede reducir los síntomas de la enfermedad.

**[0310]** Una composición que comprende el anticuerpo aislado de la invención, o la composición farmacéutica de la invención, puede usarse para tratar a un sujeto perteneciente a cualquier clasificación animal. Los ejemplos de sujetos que pueden tratarse incluyen mamíferos tales como humanos, roedores, perros, gatos y animales de granja.

**[0311]** Los anticuerpos de la invención pueden ser útiles en la preparación de un medicamento para dicho tratamiento, en el que el medicamento se prepara para la administración en las dosis definidas en el presente documento.

**[0312]** La invención proporciona composiciones que comprenden un anticuerpo aislado de la invención para su uso en el tratamiento de un cáncer, en las que una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo agonista aislado que se une específicamente al CD40 humano de la invención se administra a un sujeto que lo necesita durante un tiempo suficiente para tratar el cáncer.

**[0313]** Los sujetos que se pueden tratar con los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención son sujetos a los que se les ha diagnosticado cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y el cuello, un melanoma cutáneo o intraocular, un cáncer de útero, un cáncer de ovario, un cáncer de recto, un cáncer de la región anal, un cáncer de estómago, un cáncer gástrico, un cáncer colorrectal, un cáncer de colon, un tumor ginecológico (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina o carcinoma de vulva), cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas suprarrenales), sarcomas de tejidos blandos, leucemia, mieloma, mieloma múltiple, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la infancia, linfomas linfocíticos, linfoma no Hodgkin, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, un cáncer renal, un cáncer de riñón o de uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasias del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, gliomas de tronco encefálico o de adenomas pituitarios), un glioma o un fibrosarcoma.

**[0314]** La invención también proporciona composiciones que comprenden un anticuerpo aislado de la invención para su uso en el tratamiento de un tumor sólido, en las que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo agonista aislado que se une específicamente al CD40 humano de la invención a un sujeto que lo necesita durante un tiempo suficiente para tratar el tumor sólido.

**[0315]** La invención también proporciona composiciones que comprenden un anticuerpo aislado de la invención para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica, en las que una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo agonista aislado que se une específicamente al CD40 humano de la invención se administra a un sujeto que lo necesita durante un período de tiempo suficiente para tratar la neoplasia hematológica.

**[0316]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de próstata, un cáncer de mama, un cáncer colorrectal, un cáncer de páncreas, un cáncer de ovario, un cáncer de pulmón, un cáncer de cuello uterino, un rabdomiosarcoma, un neuroblastoma, un melanoma, un cáncer de vejiga o un cáncer de cabeza y cuello.

5 **[0317]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un melanoma.

**[0318]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de pulmón.

10 **[0319]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) escamoso.

**[0320]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un NSCLC no escamoso.

15 **[0321]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un adenocarcinoma de pulmón.

**[0322]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un carcinoma de células renales (RCC) (por ejemplo, un carcinoma de células claras de riñón o un carcinoma de células papilares de riñón), o una lesión metastásica del mismo.

20 **[0323]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un mesotelioma.

**[0324]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un carcinoma nasofaríngeo (NPC).

**[0325]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer colorrectal.

25 **[0326]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de próstata o un cáncer de próstata resistente a la castración.

**[0327]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de estómago.

30 **[0328]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de ovario.

**[0329]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer gástrico.

35 **[0330]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de hígado.

**[0331]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de páncreas.

**[0332]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de tiroides.

40 **[0333]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello.

**[0334]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un carcinoma del esófago o del tracto gastrointestinal.

45 **[0335]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de mama.

**[0336]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de trompa de Falopio.

**[0337]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer cerebral.

50 **[0338]** En algunas formas de realización, el tumor sólido es un cáncer de uretra.

**[0339]** La invención también proporciona composiciones que comprenden un anticuerpo aislado de la invención para su uso en la potenciación de una respuesta inmunitaria, en las que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo agonista aislado que se une específicamente al CD40 humano de la invención a un sujeto que lo necesita durante un tiempo suficiente para potenciar la respuesta inmunitaria.

60 **[0340]** "Tratar" o "tratamiento" se refiere a un tratamiento terapéutico en el que el objetivo es ralentizar (disminuir) un cambio fisiológico o una enfermedad no deseados, como el desarrollo o la propagación de un tumor o células tumorales, o proporcionar un resultado clínico beneficioso o deseado durante el tratamiento. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen el alivio de los síntomas, la disminución de la extensión de la enfermedad, el estado de la enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), el retraso o la desaceleración de la progresión de la enfermedad, la ausencia de metástasis, la mejora o paliación del estado de la enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total), sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si un sujeto no estuviera recibiendo tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen aquellos sujetos que ya tienen el cambio fisiológico o la enfermedad no deseados, así como aquellos sujetos propensos a tener el cambio fisiológico o la enfermedad.

**[0341]** "Inhibe el crecimiento" (por ejemplo, en referencia a células tumorales) se refiere a una disminución medible en el crecimiento de células tumorales o tejido tumoral *in vitro* o *in vivo* cuando se pone en contacto con un agente terapéutico o una combinación de agentes terapéuticos, en comparación con el crecimiento de las mismas células tumorales o tejido tumoral en ausencia de los agentes terapéuticos. La inhibición del crecimiento de una célula tumoral o tejido tumoral *in vitro* o *in vivo* puede ser de al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 %, o 100 %.

**[0342]** "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr un resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad de un agente terapéutico o una combinación de agentes terapéuticos para provocar la respuesta deseada en el individuo. Los indicadores ejemplares de una terapia eficaz o una combinación de terapias incluyen, por ejemplo, bienestar mejorado del paciente, reducción de la carga tumoral, crecimiento detenido o lento de un tumor y/o ausencia de metástasis de células cancerosas en otras ubicaciones en el cuerpo.

**[0343]** La invención también proporciona composiciones que comprenden un anticuerpo aislado de la invención para su uso en la potenciación de una respuesta inmunitaria en un sujeto, en las que se administra al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo agonista que se une específicamente a la CD40 humana durante un período suficiente para potenciar la respuesta inmunitaria.

**[0344]** En algunas formas de realización, el sujeto está inmunocomprometido.

**[0345]** En algunas formas de realización, el sujeto corre el riesgo de estar inmunocomprometido. El sujeto inmunocomprometido puede estar recibiendo o ha recibido quimioterapia o radioterapia.

**[0346]** En algunas formas de realización, el sujeto está o está en riesgo de estar inmunocomprometido como resultado de una infección.

**[0347]** En algunas formas de realización, el sujeto tiene una infección viral.

**[0348]** La invención también proporciona composiciones que comprenden un anticuerpo aislado de la invención para su uso en el tratamiento de una infección viral, en las que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo agonista aislado que se une específicamente al CD40 humano de la invención a un sujeto que lo necesita durante un período suficiente para tratar la infección viral.

#### **Administración/composiciones farmacéuticas**

**[0349]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención pueden proporcionarse en composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden el anticuerpo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El transportador puede ser un diluyente, un adyuvante, un excipiente o un vehículo con el que se administran los anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40. Dichos vehículos pueden ser líquidos, como agua y aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Por ejemplo, se puede utilizar solución salina al 0,4 % y glicina al 0,3 %. Estas soluciones son estériles y generalmente libres de partículas. Pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas (por ejemplo, filtración). Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas tales como agentes tamponadores y reguladores del pH, agentes estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes, etc. La concentración de las moléculas o anticuerpos de la invención en tal formulación farmacéutica puede variar ampliamente, es decir, desde menos de aproximadamente 0,5%, normalmente hasta al menos aproximadamente 1% hasta 15 o 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% en peso y se seleccionará principalmente basado en la dosis requerida, volúmenes de líquido, viscosidades, etc., de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado. Los vehículos y formulaciones adecuados, incluidas otras proteínas humanas, por ejemplo, albúmina sérica humana, se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Troy, DB ed., Lipincott Williams and Wilkins, Filadelfia, PA 2006, Parte 5, Pharmaceutical Manufacturing, págs. 691-1092, véanse especialmente las págs. 958-989.

**[0350]** El modo de administración de los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención puede ser cualquier vía adecuada, como la administración parenteral, por ejemplo, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, transmucosa (oral, intranasal, intravaginal, rectal) u otros medios apreciados por el experto en la materia, como bien conocidos en la técnica. Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 pueden administrarse por vía intratumoral, en un sitio de drenaje de nódulo linfático para la administración local en el tumor usando métodos conocidos.

**[0351]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención pueden administrarse a un paciente por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía parenteral mediante infusión intravenosa (i.v.) o inyección en bolo, por vía intramuscular o subcutánea o intraperitoneal. La infusión i.v. puede administrarse durante, por ejemplo, 15, 30, 60, 90, 120, 180 o 240 minutos, o entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 horas.

**[0352]** La dosis administrada a un paciente es suficiente para aliviar o al menos detener parcialmente la enfermedad que se está tratando ("cantidad terapéuticamente eficaz") y puede ser a veces de 0,005 mg a aproximadamente 100 mg/kg, por ejemplo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 30 mg/kg o alrededor de 5 mg a alrededor de 25 mg/kg, o alrededor de 4 mg/kg, alrededor de 8 mg/kg, alrededor de 16 mg/kg o alrededor de 24 mg/kg, o por ejemplo alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg/kg, pero puede incluso más, por ejemplo alrededor de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 mg/kg.

**[0353]** También se puede administrar una dosis unitaria fija, por ejemplo, 50, 100, 200, 500 o 1000 mg, o la dosis se puede basar en el área de superficie del paciente, por ejemplo, 500, 400, 300, 250, 200 o 100 mg/m<sup>2</sup>. Por lo general, se pueden administrar entre 1 y 8 dosis (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) para tratar la AL, pero se pueden administrar 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más dosis.

**[0354]** La administración de los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención puede repetirse después de un día, dos días, tres días, cuatro días, cinco días, seis días, una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, cinco semanas, seis semanas, siete semanas, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses o más. También son posibles cursos repetidos de tratamiento, así como la administración crónica. La administración repetida puede ser a la misma dosis o a una dosis diferente. Por ejemplo, los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención pueden administrarse a 8 mg/kg o a 16 mg/kg a intervalos semanales durante 8 semanas, seguido de la administración a 8 mg/kg o a 16 mg/kg cada dos semanas durante 16 semanas adicionales, seguido de la administración de 8 mg/kg o de 16 mg/kg cada cuatro semanas mediante infusión intravenosa.

**[0355]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 humano pueden administrarse mediante terapia de mantenimiento, como, por ejemplo, una vez a la semana durante un período de 6 meses o más.

**[0356]** Por ejemplo, los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención se pueden proporcionar como una dosificación diaria en una cantidad de aproximadamente 0,1-100 mg/kg, como 0,5, 0,9, 1,0, 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 mg/kg, por día, en al menos uno de los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40, o alternativamente, al menos uno de la semana 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 después del inicio del tratamiento, o cualquier combinación de los mismos, usando dosis únicas o divididas cada 24, 12, 8, 6, 4 o 2 horas, o cualquier combinación de los mismos.

**[0357]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención también se pueden administrar de manera profiláctica para reducir el riesgo de desarrollar cáncer, retrasar el inicio de la aparición de un evento en la progresión del cáncer y/o reducir el riesgo de recurrencia cuando un cáncer está en remisión. Esto puede ser especialmente útil en pacientes en los que es difícil localizar un tumor que se sabe que está presente debido a otros factores biológicos.

**[0358]** Los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención pueden liofilizarse para su almacenamiento y reconstituirse en un vehículo adecuado antes de su uso. Se ha demostrado que esta técnica es eficaz con preparaciones de proteínas convencionales y se pueden emplear técnicas de liofilización y reconstitución bien conocidas.

## Terapias combinadas

**[0359]** La invención proporciona composiciones que comprenden un anticuerpo aislado de la invención para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene cáncer, en las que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención en combinación con un segundo agente terapéutico.

**[0360]** El segundo agente terapéutico puede ser un modulador de punto de control inmunitario, tal inhibidor, por ejemplo, un anticuerpo antagonista que se une específicamente a PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3 o TIM-3.

**[0361]** El segundo agente terapéutico también puede ser un agonista de una molécula activadora de células T, por ejemplo, un anticuerpo agonista que se une específicamente a 4-1BB, CD27, ICOS o OX40.

**[0362]** El segundo agente terapéutico también puede ser un inhibidor de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa.

**[0363]** Los ejemplos de anticuerpos anti-Pd-1 que pueden usarse son OPVIDO® (nivolumab) y KEYTRUDA® (pembrolizumab). KEYTRUDA® (pembrolizumab) se describe, por ejemplo, en la patente de EE. UU. N° 8.354.509 y comprende el VH de la SEQ ID NO: 166 y el VL de la SEQ ID NO 8.008.449 (anticuerpo 5C4) y comprende el VH de SEQ ID NO: 168 y el VL de SEQ ID NO: 169. Las secuencias de aminoácidos de nivolumab y pembrolizumab también están disponibles a través del registro CAS. Los anticuerpos PD-1 adicionales que se pueden usar se describen en las patentes de EE. UU. N° 7.332.582, Publ. de Patente de EE. UU. N° 2014/0044738, Publ. de Pat. N° WO2014/17966 y Publ. de

Patente de EE. UU. N° 2014/0356363.

SEQ ID NO: 166

5 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINP  
SNGGTNFKNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGF  
10 DYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 167

15 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASY  
20 LESGVPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 168

25 QVQLVESGGGVWQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY  
DGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGT  
30 LVTVSS

SEQ ID NO: 169

35 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG  
40 IPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQSSNWPRTFGQGGTKVEIK

[0364] Ejemplos de anticuerpos anti-Pd-L1 que pueden usarse son durvalumab, atezolizumab y avelumab, y los descritos en, por ejemplo, Publ. de Patente de EE. UU. N° 2009/0055944, Patente de EE. UU. N° 8.552.154, Patente de EE. UU. N° 8.217.149 y Patente de EE. UU. N° 8.779.108. Durvalumab comprende el VH de SEQ ID NO: 170 y el VL de SEQ ID NO: 171. Atezolizumab comprende el VH de SEQ ID NO: 172 y el VL de SEQ ID NO: 173. Avelumab comprende el VH de SEQ ID NO: 174 y el VL de SEQ ID NO: 175.

SEQ ID NO: 170

50 EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVAN  
55 IKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREG  
GWFGELAFDYWGQGT LVTVSS

SEQ ID NO: 171

60 EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQ RVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIY  
DASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFG  
65 QGTKVEIK

SEQ ID NO: 172

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHVVRQAPGKGLEWVAW  
 ISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRH  
 WPGGFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 173

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYS  
 ASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQ  
 GTKVEIK

SEQ ID NO: 174

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSS  
 IYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIK  
 LGTVTTVDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 175

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMI  
 YDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRV  
 FGTGKVTVL

**[0365]** El segundo agente terapéutico puede ser cualquiera o más de los fármacos quimioterapéuticos u otras terapias anticancerígenas conocidas por los expertos en la técnica. Los agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores antimicrotúbulos, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de receptor tirosina quinasa, inhibidores de angiogénesis y similares. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocicua, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolomelamina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uracilo mostaza; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptongrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-FU; análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiaguanina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiprurales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinán; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenómeno; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK®; razoxano; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; miembros del taxoide o de la familia de los taxanos, como el paclitaxel (TAXOL®) docetaxel (TAXOTERE®) y sus análogos; clorambucil; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; inhibidores de la tirosina quinasa receptora y/o angiogénesis, incluido sorafenib (NEXAVAR®), sunitinib

(SUTENT®), pazopanib (VOTRIENT™), toceranib (PALLADIA™), vandetanib (ZACTIMA™), cediranib (RECENTIN®), regorafenib (BAY 73-4506), axitinib (AG013736), lestaurtinib (CEP-701), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA™), BIBW 2992 (TOVOK™), lapatinib (TYKERB®), neratinib (HKI-272) y similares, y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen en esta definición los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores, como los antiestrógenos, incluidos, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromatasas, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (FARESTON®); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Otros compuestos químicos citotóxicos convencionales como los descritos en Wiemann et al., 1985, en Medical Oncology (Calabresi et al., eds.), Capítulo 10, McMillan Publishing, también son aplicables a los métodos de la presente invención.

**[0366]** Los agentes de ejemplo que se pueden usar en combinación con los anticuerpos agonistas que se unen específicamente al CD40 humano de la invención incluyen inhibidores de la tirosina quinasa y terapias contra el cáncer dirigidas como Iressa® (gefitinib) y Tarceva (erlotinib) y otros antagonistas de HER2, HER3, HER4 o VEGF. Los ejemplos de antagonistas de HER2 incluyen CP-724-714, HERCEPTIN™ (trastuzumab), OMNITARG™ (pertuzumab), TAK-165, lapatinib (EGFR e inhibidor de HER2) y GW-282974. Los ejemplos de antagonistas de HER3 incluyen anticuerpos anti-HER3 (véase, por ejemplo, la Publ. de Patente de EE. UU. N° US2004/0197332). Los ejemplos de antagonistas de HER4 incluyen ARNsi anti-HER4 (véase, por ejemplo, Maatta et al., Mol Biol Cell 17: 67-79, 2006). Un antagonista ejemplar de VEGF es Bevacizumab (Avastin™).

**[0367]** Los ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con los anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 de la invención incluyen medicamentos estándar para el cuidado de tumores sólidos.

**[0368]** La combinación del anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención y el segundo agente terapéutico puede administrarse durante cualquier período de tiempo conveniente. Por ejemplo, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano y el segundo agente terapéutico se pueden administrar al sujeto el mismo día, e incluso en la misma infusión intravenosa. Sin embargo, el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención y el segundo agente terapéutico también se pueden administrar en días alternos o semanas o meses alternos, y así sucesivamente. El anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención y el segundo agente terapéutico pueden administrarse con suficiente proximidad en el tiempo para que estén presentes simultáneamente (por ejemplo, en el suero) a niveles detectables en el paciente que está siendo tratado. Un ciclo completo de tratamiento con el anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención que consta de varias dosis durante un período de tiempo va seguido o precedido por un ciclo de tratamiento con el segundo agente terapéutico, que consta de varias dosis. Se puede usar un período de recuperación de 1, 2 o varios días o semanas entre la administración del anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención y el segundo agente terapéutico.

**[0369]** El anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención o una combinación del anticuerpo agonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención y el segundo agente terapéutico puede administrarse junto con cualquier forma de radioterapia, incluida la radiación de haz externo, la radiación de intensidad modulada (IMRT), radiación enfocada y cualquier forma de radiocirugía, incluidos Gamma Knife, Cyberknife, Linac y radiación intersticial (por ejemplo, semillas radiactivas implantadas, globo GlinSite) y/o con cirugía.

**[0370]** Los métodos de radiación enfocada que se pueden usar incluyen radiocirugía estereotáctica, radiocirugía estereotáctica fraccionada y radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Es evidente que la radiocirugía estereotáctica implica el suministro preciso de radiación a un tejido tumoral, por ejemplo, un tumor cerebral, mientras se evita el tejido normal no tumoral circundante. La dosis de radiación aplicada usando radiocirugía estereotáctica puede variar típicamente de 1 Gy a aproximadamente 30 Gy, y puede abarcar intervalos intermedios que incluyen, por ejemplo, de 1 a 5, 10, 15, 20, 25, hasta 30 Gy en dosis. Debido a los dispositivos de fijación no invasivos, no es necesario administrar la radiación estereotáctica en un solo tratamiento. El plan de tratamiento se puede duplicar de forma fiable día a día, lo que permite administrar múltiples dosis fraccionadas de radiación. Cuando se usa para tratar un tumor con el tiempo, la radiocirugía se denomina "radiocirugía estereotáctica fraccionada" o FSR. Por el contrario, la radiocirugía estereotáctica se refiere a un tratamiento de una sola sesión. La radiocirugía estereotáctica fraccionada puede dar como resultado una alta relación terapéutica, es decir, una alta tasa de eliminación de células tumorales y un bajo efecto sobre el tejido normal. El tumor y el tejido normal responden de manera diferente a altas dosis únicas de radiación frente a múltiples dosis más pequeñas de radiación. Una sola dosis grande de radiación puede matar más tejido normal que varias dosis más pequeñas de radiación. En consecuencia, múltiples dosis más pequeñas de radiación pueden matar más células tumorales sin afectar el tejido normal. La dosis de radiación aplicada usando radiación estereotáctica fraccionada puede variar desde 1 Gy hasta alrededor de 50 Gy, y puede abarcar intervalos intermedios que incluyen, por ejemplo, de 1 a 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, hasta 50 Gy en dosis hipofraccionadas. También se puede usar la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). IMRT es un modo avanzado de radioterapia conformada tridimensional de alta precisión (3DCRT), que utiliza aceleradores lineales controlados por computadora para administrar dosis de radiación precisas a un tumor maligno o áreas específicas dentro del tumor, el perfil de cada haz de radiación tiene forma para adaptarse al perfil del objetivo desde la vista de un haz (BEV) utilizando un colimador de hojas múltiples (MLC), produciendo así una serie de haces. La IMRT permite que la dosis de radiación se adapte con mayor precisión a la forma tridimensional (3-D) del tumor al modular la intensidad del

haz de radiación en múltiples volúmenes pequeños. En consecuencia, la IMRT permite que las dosis de radiación más altas se enfoquen en las regiones dentro del tumor mientras se minimiza la dosis en las estructuras críticas normales circundantes. La IMRT mejora la capacidad de adaptar el volumen de tratamiento a formas tumorales cóncavas, por ejemplo, cuando el tumor se envuelve alrededor de una estructura vulnerable, como la médula espinal o un órgano principal o un vaso sanguíneo.

#### **Anticuerpos anti-idiotípicos**

**[0371]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une al anticuerpo de la invención.

**[0372]** También se describe un anticuerpo antiidiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 48 y el VL o SEQ ID NO: 63.

**[0373]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 49 y el VL o SEQ ID NO: 64.

**[0374]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 50 y el VL o SEQ ID NO: 64.

**[0375]** También se describe un anticuerpo antiidiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 51 y el VL o SEQ ID NO: 64.

**[0376]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 52 y el VL o SEQ ID NO: 65.

**[0377]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente a anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 53 y el VL o SEQ ID NO: 65.

**[0378]** También se describe un anticuerpo antiidiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 54 y el VL o SEQ ID NO: 65.

**[0379]** También se describe un anticuerpo antiidiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 55 y VL o SEQ ID NO: 65.

**[0380]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 55 y el VL o SEQ ID NO: 65.

**[0381]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 57 y el VL o SEQ ID NO: 66.

**[0382]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 58 y el VL o SEQ ID NO: 67.

**[0383]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 59 y el VL o SEQ ID NO: 68.

**[0384]** También se describe un anticuerpo antiidiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 57 y el VL o SEQ ID NO: 70.

**[0385]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 57 y el VL o SEQ ID NO: 71.

**[0386]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente comprendiendo el anticuerpo el VH de SEQ ID NO: 57 y el VL o SEQ ID NO: 72.

**[0387]** También se describe un anticuerpo anti-idiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 61 y el VL o SEQ ID NO: 69.

**[0388]** También se describe un anticuerpo antiidiotípico que se une específicamente al anticuerpo que comprende el VH de SEQ ID NO: 62 y el VL o SEQ ID NO: 69.

**[0389]** Un anticuerpo antiidiotípico (Id) es un anticuerpo que reconoce los determinantes antigénicos (p. ej., el paratopo o las CDR) del anticuerpo. El anticuerpo Id puede bloquear o no bloquear el antígeno. El Id de bloqueo de antígeno puede usarse para detectar el anticuerpo libre en una muestra (por ejemplo, el anticuerpo CD40 de la invención descrito en este documento). El Id sin bloqueo se puede utilizar para detectar el anticuerpo total (libre, parcialmente unido al antígeno o totalmente unido al antígeno) en una muestra. Se puede preparar un anticuerpo Id inmunizando a un animal con el

anticuerpo para el que se está preparando un anti-Id.

**[0390]** También se puede usar un anticuerpo anti-Id como inmunógeno para inducir una respuesta inmunitaria en otro animal más, produciendo un denominado anticuerpo anti-anti-Id. Un anti-anti-Id puede ser epitópicamente idéntico al mAb original, que indujo el anti-Id. Por lo tanto, mediante el uso de anticuerpos contra los determinantes idiotípicos de un mAb, es posible identificar otros clones que expresan anticuerpos de especificidad idéntica. Los anticuerpos anti-Id pueden variarse (produciendo así variantes de anticuerpos anti-Id) y/o derivatizarse mediante cualquier técnica adecuada.

## Inmunconjugados

**[0391]** Un "inmunconjugado" se refiere al anticuerpo de la invención conjugado con una o más moléculas heterólogas.

**[0392]** En algunas formas de realización, el anticuerpo de la invención se conjuga con uno o más agentes citotóxicos o un agente de formación de imágenes.

**[0393]** Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen agentes o fármacos quimioterapéuticos, agentes inhibidores del crecimiento, toxinas (p. ej., toxinas proteicas, toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de las mismas) y radionúclidos.

**[0394]** El agente citotóxico puede ser uno o más fármacos, como un maytansinoide (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. N° 5.208.020, 5.416.06), una auristatina como las fracciones de fármaco de monometilauristatina DE y DF (MMAE y MMAF) (ver, por ejemplo, Patentes de EE. UU. N°s 5.635.483 y 5.780.588, y 7.498.298), una dolastatina, una caliscigina o derivado de las mismas (ver, por ejemplo, las Patentes de EE. UU. N°s 5.712.374, 5.714.586, 5.739, 116, 5.767.285, 5.770.701, 5.770.710, 5.773.001, y 5.877.296 Hinman y col., (1993) Cancer Res 53:3336-3342 y Lode y col., (1998) Cancer Res 58:2925-2928); una antraciclina tal como daunomicina o doxorubicina (ver, por ejemplo, Kratz et al., (2006) Current Med. Chem 13:477-523; Jeffrey et al., (2006) Bioorganic & Med Chem Letters 16:358-362; Torgov et al., (2005) Bioconj Chem 16:717-721, Nagy et al., (2000) Proc Natl Acad Sci EE. UU. 97:829-834, Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12: 1529- 1532 (2002); King et al., (2002) J Med Chem 45:4336-4343; y Patente de EE. UU. N° 6.630.579), metotrexato, vindesina, un taxano como docetaxel, paclitaxel, larotaxel, tasetaxel y ortataxel.

**[0395]** El agente citotóxico también puede ser una toxina enzimáticamente activa o un fragmento de la misma, como la cadena A de la difteria, los fragmentos activos no vinculantes de la toxina de la difteria, la cadena A de la exotoxina (de *Pseudomonas aeruginosa*), la cadena A de la ricina, la cadena A de la modicina, la alfa-sarcina, proteínas de Aleurites fordii, diantinas, proteínas de *Phytolacca americana* (PAPI, PAPII y PAPS), inhibidor de momordica charantia, curcina, crotina, inhibidor de sapaonaria officinalis, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, enomicina y los tricotecenos.

**[0396]** El agente citotóxico o un agente de formación de imágenes también puede ser un radionúclido. Los radionúclidos ejemplares incluyen Ac-225, At-211, 1-131, 1-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, B-121, P-32, Pb-212 e isótopos radiactivos de Lu. Cuando el radioconjugado se utiliza para la detección, puede comprender un átomo radiactivo para estudios gammagráficos, por ejemplo, Tc-99m o 1-123, o una marca de espín para imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) (también conocida como imágenes de resonancia magnética, mri), como 1-123, 1-131, In-111, F-19, C-13, N-15 u O-17.

**[0397]** Los conjugados de los anticuerpos de la invención y la molécula heteróloga pueden prepararse usando una variedad de agentes de acoplamiento de proteínas bifuncionales tales como propionato de N-succinimidil-3-(2-piridilditio) (SPDP), succinimidil-4-(N maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato (SMCC), iminotiolano (IT), derivados bifuncionales de imidoésteres (como dimetil adipimidato HQ), ésteres activos (como suberato de disuccinimidilo), aldehídos (como glutaraldehído), compuestos de bisazido (como bis(p-azidobenzoi)hexanodiamina), derivados de bis-diazonio (como bis-(p-diazoniobenzoi)-etilendiamina), diisocianatos (como tolueno 2,6-diisocianato) y compuestos de flúor bis-activos (como 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzoceno). Por ejemplo, se puede preparar una inmunotoxina de ricina como se describe en Vitetta et al., (1987) Science 238: 1098. El ácido 1-isotiocianatobencil-3-metildietilentríaminopentaacético (MXDTPA) marcado con carbono 14 es un agente quelante ejemplar para la conjugación de radionucleótido al anticuerpo. Véase, por ejemplo, WO94/11026. El enlazador puede ser un "enlazador escindible" que facilita la liberación de un fármaco citotóxico en la célula. Por ejemplo, puede usarse un enlazador lábil en ácido, un enlazador sensible a peptidasa, un enlazador fotolábil, un enlazador de dimetilo o un enlazador que contiene disulfuro (Chari et al., (1992) Cancer Res 52: 127-131; Patente de EE. UU. N° 5.208.020).

**[0398]** Los conjugados de los anticuerpos de la invención y la molécula heteróloga se pueden preparar con reactivos de entrecruzamiento tales como BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, sulfo-EMCS, sulfo-GMBS, sulfo-KMUS, sulfo-MBS, sulfo-SIAB, sulfo-SMCC y sulfo-SMPB, y SVSB (succinimidil-(4-vinilsulfona)benzoato) que están comercialmente disponibles (por ejemplo, de Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., EE. UU.).

**[0399]** La invención también proporciona un inmunconjugado que comprende el anticuerpo que se une específicamente a CD40 de SEQ ID NO: 75 de la invención unido a un agente terapéutico o un agente de formación de imágenes.

**Usos y kits de diagnóstico**

[0400] La invención también proporciona un kit que comprende el anticuerpo antagonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención.

[0401] El kit se puede usar para usos terapéuticos y como kits de diagnóstico.

[0402] El kit puede usarse para detectar la presencia de CD40 en una muestra biológica.

[0403] En algunas formas de realización, el kit comprende el anticuerpo antagonista que se une específicamente al CD40 humano de la invención y reactivos para detectar el anticuerpo. El kit puede incluir uno o más elementos que incluyen: instrucciones de uso; otros reactivos, por ejemplo, un marcador, un agente terapéutico o un agente útil para quelar, o acoplar de otro modo, un anticuerpo a un marcador o agente terapéutico, o una composición radioprotectora; dispositivos u otros materiales para preparar el anticuerpo para su administración; vehículos farmacéuticamente aceptables; y dispositivos u otros materiales para la administración a un sujeto.

[0404] En algunas formas de realización, el kit comprende el anticuerpo de la invención en un recipiente e instrucciones para el uso del kit.

[0405] En algunas formas de realización, el anticuerpo en el kit está marcado.

[0406] En algunas formas de realización, el kit comprende el anticuerpo C40M67, C40M66, 40M63, C40M62, C40M59, C40M58, C40M56, C40M55, C40M51, C40M18, C40M17, C40MI2, C40MI02, C40MI03, C40M104, C40MI05, C40M121 o C40M126.

**Métodos para detectar CD40**

[0407] También se describe un método para detectar CD40 en una muestra, que comprende obtener la muestra, poner en contacto la muestra con el anticuerpo de la invención y detectar el anticuerpo unido a CD40 en la muestra.

[0408] En algunos casos, la muestra puede derivarse de orina, sangre, suero, plasma, saliva, ascitis, células circulantes, células tumorales circulantes, células que no están asociadas a tejido (es decir, células libres), tejidos (*p. ej.*, tejido tumoral resecado quirúrgicamente, biopsias, incluida la aspiración con aguja fina), preparaciones histológicas y similares.

[0409] Los anticuerpos de la invención pueden detectarse usando métodos conocidos. Ejemplos de métodos incluyen el marcaje directo de los anticuerpos utilizando marcadores fluorescentes o quimioluminiscentes o radiomarcadores o unir a los anticuerpos de la invención un resto que es fácilmente detectable, como biotina, enzimas o etiquetas epitópicas. Ejemplos de etiquetas y restos son rutenio, <sup>111</sup>In-DOTA, ácido <sup>111</sup>In-dietilentriaminopentaacético (DTPA), peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina y beta-galactosidasa, polihistidina (etiqueta HIS), colorantes de acridina, colorantes de cianina, colorantes de fluorona, colorantes de oxazina, colorantes de fenantridina, colorantes de rodamina y colorantes Alexafluor®.

[0410] Los anticuerpos de la invención se pueden usar en una variedad de ensayos para detectar CD40 en la muestra. Ejemplos de ensayos son análisis de transferencia Western, radioinmunoensayo, resonancia de plasmón superficial, inmunoprecipitación, diálisis de equilibrio, inmunodifusión, inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) e inmunohistoquímica, clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) o ensayo ELISA.

[0411] La presente invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos específicos no limitantes.

**Ejemplo 1. Materiales y métodos****Generación de antígenos usados en los estudios**

[0412] La clonación, expresión y purificación de los antígenos se realizó usando métodos estándar. Las secuencias de aminoácidos de las proteínas utilizadas se muestran a continuación;

**CD40 humano de longitud completa (huCD40); SEQ ID NO: 75**

MVRLPLQCVLWGCLLTAVHPEPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVS DCTEFTE  
TECLPCGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHC  
TSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSC  
TKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRALVVIPIIFGILFAILLVLVFIKKVAKKPTNK  
APHPKQEPQEINFPDDLPGSNTAAPVQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQ

**Dominio extracelular de CD40 humano (huCD40-ECD); SEQ ID NO: 76**

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVS DCTEFTEETECLPCGESEFLDTWNRETHC  
HCHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHCTSEACESCVLHRSCSPGFGVK  
QIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGP  
QDRLR

**CD40 (cCD40) de *Macaca fascicularis* (cynomolgous, en el presente documento denominado cyno); SEQ ID NO: 77**

MVRLPLQCVLWGCLLTAVYPEPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVS DCTEFTE  
TECLPCSESEFLDTWNRETRCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGLHCM  
SESCESCVPHRSCLPFGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCRPWTSCETK  
DLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRQALVVIPICLGILFVILLVLVFIKKVAKKPNDK  
APHPKQEPQEINFLDDLPGSNPAAPVQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQ

**Dominio extracelular Cyno CD40 (cCD40-ECD); SEQ ID NO: 78**

EPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVS DCTEFTEETECL  
PCSESEFLDTWNRETRCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGLHCMSESC  
ESCVPHRSCLPFGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCRPWTSCETKDLV  
VQQAGTNKTDVVCGPQDRQR

**CD154 humano de longitud completa; SEQ ID NO: 83**

MIETYNQTSRPSAATGLPISMKIFMYLLTVFLITQMIGSALFAVYLHRRLDKIEDER  
NLHEDFVFMKTIQRCNTGERSLSLLNCEEIKSQFEGFVKDIMLNKEETKKENSFEM  
QKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTMSNNLVTLENGKQLTVKRQG  
LYYIYAQVTFCSNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQQSIHL  
GGVFELQPGASVFNVTDPQSQVSHGTGFTSFGLL

**CD154 humano soluble; SEQ ID NO: 88**

MQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTMSNNLVTLENGKQLTVKRQ  
 GLYYIYAQVTFCNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQQSIH  
 LGGVFELQPGASVFNVTDPQSQVSHGTGFTSFGLLKL

#### Cyno CD154 soluble (SEQ ID NO: 45)

MQKGDQNPQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTMSNNLVTLENGKQLTVKRQ  
 GLYYIYAQVTFCNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQQSIH  
 LGGVFELQPGASVFNVTDPQSQVSHGTGFTSFGLLKL

#### Ensayo de unión en células dendríticas primarias humanas y cyno (CD)

[0413] Se aislaron monocitos humanos de PBMC frescas o congeladas usando un kit de aislamiento negativo de CD14 según el protocolo del fabricante (MACS Miltenyi). Se aislaron cinomonocitos de PBMC frescas utilizando un kit de aislamiento positivo para CD14 según el protocolo del fabricante (MACS Miltenyi). Para generar CD, los monocitos se cultivaron durante 5 días en medio completo RPMI (Invitrogen) en presencia de 100 ng/ml de GM-CSF humano e IL-4 humana (Peprotech) y el medio se repuso cada 2 días. El día 5, las CD se estimularon con 100 ng/ml de LPS (Sigma) durante 24 horas. Luego, las células se tiñeron con cada uno de los anticuerpos CD40 probados a diferentes concentraciones en tampón de citometría de flujo (PBS + 1% FBS; BD Bioscience) en un volumen de 100 µl durante 30 minutos en hielo, seguido de dos lavados con tampón de flujo. A continuación, las células se tiñeron durante 30 minutos más en hielo con IgG antihumana conjugada con APC (Jackson ImmunoResearch) a la dilución recomendada de 1:100 y se lavaron dos veces con tampón de flujo. Se analizó el porcentaje de células positivas y la Intensidad de fluorescencia media (IFM) para determinar la unión del anticuerpo utilizando Fortessa (BD Bioscience).

#### Ensayo de unión en Raji (línea celular de linfoma de células B) y línea celular HEKCD40

[0414] Las células Raji se obtuvieron de ATCC y la línea celular HEKCD40 se obtuvo de Invivogen. Las células se cultivaron en medios RPMI completos según la recomendación de la empresa. La tinción se realizó como se describe anteriormente para el ensayo de unión en CD primarias humanas y cyno.

#### Ensayo de activación de células CD y B humanas

[0415] Las CD humanas se generaron como se ha descrito anteriormente. Las células B humanas se aislaron de PBMC frescas o congeladas utilizando un kit de aislamiento negativo de células B según el protocolo del fabricante (MACS Miltenyi). Las titulaciones de cada anticuerpo CD40 se sembraron en una placa inferior en U de 96 pocillos y se añadieron células y la mezcla se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió F(ab')<sub>2</sub> antihumano medio o reticulante a una concentración fija de 20 µg/ml y el complejo se incubó durante 24 horas para el ensayo CD y 48 horas para el ensayo de células B en un incubador a 37°C. Las células se recogieron al final del tiempo, se lavaron dos veces con tampón de flujo y se incubaron con bloque Fc humano (Miltenyi) durante 15 minutos a temperatura ambiente seguido de un lavado. Luego, las células se tiñeron para los marcadores de activación CD80, CD83, CD86, HLA-DR y CD23 (BD Bioscience y BioLegend) durante 30 minutos en hielo, seguido de dos lavados. Las células se analizaron usando BD Fortessa.

#### Ensayo de activación de células Cyno B

[0416] Se aislaron células Cyno B de PBMC frescas utilizando un kit de aislamiento positivo de células B según el protocolo del fabricante (MACS Miltenyi). Los ensayos de activación se establecieron como se describe anteriormente para las células CD y B humanas.

#### Ensayo de activación HEK-Blue™ CD40L NF-κB

[0417] Se usaron células HEK-Blue™ CD40L que sobreexpresan CD40 (Invivogen) para evaluar la capacidad de los anticuerpos para bloquear la interacción CD40-CD154 o activar CD40. Las líneas celulares HEK-Blue™ CD40L expresan de forma estable CD40 humano y fosfatasa alcalina embrionaria secretada inducible por NF-κB (SEAP). La activación de CD40 en las células HEK-Blue™ CD40L induce eventos de señalización posteriores que conducen a la activación de NF-κB y la secreción de SEAP, que se puede medir con QUANTI-Blue™ de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se evaluó la capacidad de los anticuerpos anti-CD40 para bloquear o agonizar la activación de CD40.

#### Inhibición de la activación de NF-κB dependiente de CD40 en la línea celular HEK-Blue CD40L

[0418] Las líneas celulares HEK-Blue™ CD40L (Invivogen), que se manipularon y mantuvieron de acuerdo con el protocolo del proveedor, se sembraron en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos a una densidad celular de  $2,5 \times 10^4$  células por pocillo en un volumen de 100  $\mu$ l. Las placas de ensayo se cubrieron y las células se recuperaron durante la noche (37°C, 5 % de CO<sub>2</sub>). Al día siguiente, se prepararon soluciones 4X de rhCD154-ECD-His (concentración final de 40 ng/ml) y mAbs anti-CD40 4X, o Fabs, a concentraciones apropiadas (concentración final de 1-25  $\mu$ g/ml) y 100  $\mu$ l/pocillo de las soluciones 2X resultantes añadidas a las placas de ensayo de 96 pocillos que contenían células HEK-Blue CD40L™ (volumen final de 200  $\mu$ l/pocillo). Después de 16-24 h de incubación (37°C, 5 % de CO<sub>2</sub>), se analizó la actividad de fosfatasa de los sobrenadantes en una placa de ensayo de 96 pocillos añadiendo 40  $\mu$ l/pocillo de sobrenadantes a 160  $\mu$ l/pocillo de QUANTI-Blue™ precalentado. (Invivogen), que se preparó según el protocolo del proveedor. Las placas se sellaron y se incubaron durante 30-60 minutos antes de obtener la absorbancia a 650 nm.

#### Activación de NF- $\kappa$ B dependiente de CD40 en la línea celular HEK-Blue CD40L NF $\kappa$ B-SEAP

[0419] Se sembraron células HEK-Blue™ CD40L como se describe anteriormente y se recuperaron durante la noche. Al día siguiente, se añadieron CD40 mAb como soluciones 2X a la placa de 96 pocillos que contenía células HEK-Blue™ CD40L (200  $\mu$ l de volumen final/pocillo) y la placa se incubó durante la noche (37°C, 5 % de CO<sub>2</sub>). Para medir la actividad agonista de los mAbs anti-CD40 solos, se utilizó un amplio intervalo de concentración de ensayo final de 1 - 25  $\mu$ g/ml. Para determinar el efecto del entrecruzamiento en la actividad agonista de los mAb anti-CD40, se prepararon una solución 4X de anticuerpo y una solución 4X de fragmento F(ab')<sub>2</sub> contra el fragmento Fc anti-hIgG (exceso de 5-10 veces con respecto al mAb) se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición a las células; Se usó una titulación a partir de 1  $\mu$ g/ml de mAb anti-CD40 para obtener las curvas de dosis. Después de 16-24 h de incubación (37°C, 5 % de CO<sub>2</sub>), se analizó la actividad de fosfatasa de los sobrenadantes en una placa de ensayo de 96 pocillos añadiendo 40  $\mu$ l/pocillo de sobrenadantes a 160  $\mu$ l/pocillo de QUANTI-Blue™ (Invivogen) precalentado., que se preparó de acuerdo con el protocolo del proveedor. Las placas se sellaron y se incubaron durante 30-60 minutos antes de obtener la absorbancia a 650 nm.

#### Ejemplo 2. Aislamiento de anticuerpos anti-CD40 de bibliotecas de presentación en fagos

##### Aislamiento de anticuerpos anti-CD40 de bibliotecas de presentación en fagos

[0420] Se seleccionaron Fab de unión a CD40 de bibliotecas de presentación en fagos pIX *de novo* como se describe en Shi et al., J Mol Biol 397:385-96, 2010, Publ. de Pat. Int. Nº WO2009/085462 y Publ. de Patente de EE. UU. Nº US2010/0021477. Brevemente, las bibliotecas se generaron diversificando andamios humanos donde los genes VH de la línea germinal IGHV1-69\*01, IGHV3-23\*01 e IGHV5-51\*01 se recombinaron con el minigen IGHJ-4 humano a través del bucle H3 y el VL de la línea germinal humana. Los genes kappa 012 (IGKV1-39\*01), L6 (IGKV3-11\*01), A27 (IGKV3-20\*01) y B3 (IGKV4-1\*01) se recombinaron con el minigen IGKJ-1 para ensamblar VH completo y dominios VL. Las posiciones en las regiones variables de cadena pesada y ligera alrededor de los bucles H1, H2, L1, L2 y L3 correspondientes a posiciones identificadas para estar frecuentemente en contacto con proteínas y antígenos peptídicos se eligieron para diversificación. La diversidad de secuencias en las posiciones seleccionadas se limitó a los residuos que se encontraban en cada posición en las familias de genes de línea germinal IGHV o IGLV de los respectivos genes IGHV o IGLV. La diversidad en el bucle H3 se generó utilizando bucles sintéticos de tamaño corto a mediano de longitudes de 7-14 aminoácidos. La distribución de aminoácidos en H3 fue diseñada para imitar la variación observada de aminoácidos en anticuerpos humanos. El diseño de la biblioteca se detalla en Shi et al., J Mol Biol 397:385-96, 2010. Los andamios utilizados para generar bibliotecas se nombraron de acuerdo con su origen del gen de la línea germinal VH y VL humana. Las tres bibliotecas de cadenas pesadas se combinaron con las cuatro cadenas ligeras de la línea germinal o se combinaron con las bibliotecas de cadenas ligeras diversificadas para generar 12 combinaciones únicas de VH:VL. Posteriormente, estas bibliotecas se combinaron aún más en función de las versiones de la biblioteca para generar bibliotecas adicionales para analizar experimentos contra CD40.

[0421] Las bibliotecas se seleccionaron frente a huCD40-ECD biotinilado o cCD40-ECD fusionado con Fc. El antígeno biotinilado se capturó en perlas magnéticas de estreptavidina (Dynal) y se expuso a las bibliotecas pIX Fab *de novo* a una concentración final de 100 nM o 10 nM. Los fagos no específicos se eliminaron por lavado en PBS-Tween y los fagos unidos se recuperaron mediante infección de células TG1 de E. coli. Los fagos se amplificaron a partir de estas células durante la noche y se repitió la selección durante un total de cuatro rondas. Después de cuatro rondas de bioselección, se examinó la unión de Fab monoclonales a huCD40-ECD y cCD40-ECD fusionados con la etiqueta Fc o His en un ELISA en el que se capturaron Fabs en una placa ELISA mediante Sheep antihuman FD, se añadió CD40 biotinilado al Fabs capturados, seguido de detección de antígenos con estreptavidina HRP. Los clones que demostraron unirse a las versiones humana y cyno de CD40 se secuenciaron en las regiones variables de cadena pesada y ligera.

[0422] Los clones seleccionados se maduraron por afinidad adicional. Dado que los resultados de lavado *de novo* se agruparon por cadenas pesadas, no se conocía el emparejamiento monoclonal de cadenas ligeras. Por lo tanto, la maduración por afinidad se realizó de tal manera que las cadenas pesadas de cada resultado de la selección *de novo* se clonaron en las cuatro bibliotecas v5 de cadenas ligeras kappa posibles.

[0423] La región VH de cada salida *de novo* se amplificó mediante PCR y se clonó en las bibliotecas de cadenas ligeras a través de los sitios de las enzimas de restricción XhoI y NcoI. Estas bibliotecas se prepararon en el fago M13 y se usaron

para el lavado y selección como se describe, con la excepción de concentraciones de antígeno reducidas (10 nM, 1 nM, 0,3 nM) a través de tres rondas de lavado. Además, se realizó un lavado prolongado de una hora en la tercera ronda antes de las infecciones de células de *E. coli*. Los Fab monoclonales obtenidos de la campaña de maduración por afinidad se seleccionaron para determinar la unión a CD40 humano y cyno de la misma manera que la selección *de novo* y se secuenciaron los que mostraban reactividad cruzada.

### Aislamiento de anticuerpos anti-CD40 usando ratas que expresan loci de inmunoglobulina humana

**[0424]** Se generaron anticuerpos anti-CD40 usando ratas transgénicas que expresan loci de inmunoglobulina humana, el OmniRat®; OMT, Inc. Los locus endógenos de inmunoglobulina OmniRat® se reemplazan por locus Igk e Igλ humanos y un locus IgH humano/de rata quimérico con segmentos V, D y J de origen humano unidos al locus CH de rata. El locus IgH contiene 22 VH humanos, todos los segmentos D y JH humanos en configuración natural unidos al locus CH de rata. La generación y caracterización de OmniRat® se describe en Osborn, et al. J Immunol 190: 1481-1490, 2013; e Publ. de Pat. Int. Nº WO 14/093908.

**[0425]** Se inmunizaron cohortes separadas de cinco OmniRat con proteínas ECD-His de CD40 humano y cyno recombinante o ECD-Fc de CD40 humano y cyno ECD-Fc. Después de un régimen de inmunización de 31-34 días, se recogieron ganglios linfáticos de dos ratas y se usaron para generar hibridomas. Los hibridomas generados se seleccionaron para determinar la unión a CD40-ECD humano y cyno. Los hibridomas que mostraban una unión estadísticamente significativa a CD40-ECD humano y cyno después de un ANOVA unidireccional con una prueba posterior de comparación de la media de Dunnett se clonaron y sus regiones V se secuenciaron usando procedimientos estándar.

**[0426]** Las ratas OMT y la selección posterior de los sobrenadantes de hibridoma se expresaron como mAb y Fab y se examinaron en busca de actividad antagonista potencial en el ensayo de activación HEK-Blue™ CD40L NF-κB. De las 18 secuencias derivadas de fagos *de novo* expresadas como mAb, se identificó que 4 mAb exhibieron actividad antagonista según el criterio de que un antagonista tendrá una señal inferior a 3 veces la desviación estándar de la señal media de células HEK-Blue™ CD40L tratadas con rhCD154-ECD-his solo. De los 18 Fab correspondientes, 15 Fab se identificaron como antagonistas según los mismos criterios. De las 13 secuencias derivadas de hibridoma, 6 mAb y 8 Fab correspondientes se identificaron como antagonistas. Por lo tanto, de un total de 31 mAb y Fab correspondientes, se identificaron 10 mAb y 23 Fab como poseedores de actividad antagonista.

**[0427]** Los 31 mAbs descritos anteriormente se seleccionaron en el ensayo de activación HEK-Blue™ CD40L NF-κB sin ningún ligando de CD40 para identificar agonistas potenciales. De las 18 secuencias derivadas de fagos *de novo*, 16 mAbs se identificaron como agonistas según el criterio de que un agonista mostrará una señal que es superior a 3 x desviación estándar de la señal media de las células HEK-Blue™ CD40L solas. De las 13 secuencias de la biblioteca de hibridomas, se identificaron 8 mAbs como agonistas. Por lo tanto, de los 31 mAb totales analizados, 24 mAb se identificaron como agonistas.

### Ejemplo 3. Los anticuerpos anti-CD40 se unen a CD40 en las células

**[0428]** Los anticuerpos seleccionados que bloquearon la unión de CD154 a CD40 se caracterizaron adicionalmente por su unión a varias células que expresan CD40.

**[0429]** Los experimentos se realizaron utilizando los ensayos descritos anteriormente. Se caracterizaron además 20 anticuerpos en función de su unión a CD humanas, CD cyno, células Raji y células HEK-Blue™ CD40L. La **Tabla 4** muestra los valores de CE50 para anticuerpos seleccionados por su unión a estas células y la fuente de los anticuerpos (fagos o ratas OMT)

**Tabla 4.**

| Anticuerpo | Fuente de anticuerpos | CE <sub>50</sub> (µg/ml) |                 |                 |         |
|------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|---------|
|            |                       | CD maduros humanos       | CD Cyno maduros | HEK-Blue™ CD40L | Raji    |
| C40M9      | OMT                   | 0,1233                   | 0,04507         | 0,09424         | 0,05708 |
| C40M12     | OMT                   | 0,2984                   | 0,04737         | 0,1124          | 0,0299  |
| C40M17     | OMT                   | 0,1274                   | 0,05372         | 0,07505         | 0,07394 |
| C40M18     | OMT                   | 0,352                    | 0,03895         | 0,1262          | 0,07298 |
| C40M51     | fago                  | 0,4783                   | 0,05439         | 0,128           | 0,04337 |
| C40M55     | fago                  | 0,1025                   | 0,02182         | 0,06306         | 0,04615 |
| C40M56     | fago                  | 0,402                    | 0,05652         | 0,1089          | 0,09496 |
| C40M58     | fago                  | 0,7238                   | 0,07072         | 0,1458          | 0,06109 |
| C40M59     | fago                  | 0,8261                   | 0,07404         | 0,3536          | 0,1247  |
| C40M62     | fago                  | 0,3288                   | 0,07157         | 0,2276          | 0,0994  |

(Continuación)

| Anticuerpo | Fuente de anticuerpos | CE <sub>50</sub> (µg/ml) |                 |                 |         |
|------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|---------|
|            |                       | CD maduros humanos       | CD Cyno maduros | HEK-Blue™ CD40L | Raji    |
| C40M63     | fago                  | 0,09962                  | 0,03095         | 0,0849          | 0,03957 |
| C40M66     | fago                  | 0,2024                   | 0,04826         | 0,1688          | 0,07303 |
| C40M67     | fago                  | 0,7658                   | 0,3269          | 0,5497          | 0,2474  |

**Ejemplo 4. Caracterización de anticuerpos anti-CD40 agonistas**

[0430] Se analizó la capacidad de los anticuerpos seleccionados para activar células dendríticas humanas primarias y células B de manera dependiente de la reticulación utilizando los ensayos descritos anteriormente en presencia o ausencia del agente de entrecruzamiento antihumano (F(ab')<sub>2</sub>). La Figura 1 muestra que los anticuerpos seleccionados pudieron activar las células B solo en presencia del agente de entrecruzamiento, cuando la activación de las células B se evaluó mediante la expresión superficial inducida de CD23 (**Figura 1A y Figura 1B**) o la expresión superficial inducida de HLA-DR (**Figura 1C y Figura 1D**). La Figura 2 muestra que los anticuerpos seleccionados pudieron activar las células CD solo en presencia del entrecruzante, cuando la activación de CD se evaluó mediante la expresión superficial inducida de CD83 (**Figura 2A y Figura 2B**) o la expresión superficial inducida de HLA-DR (**Figura 2C y Figura 2D**). Un anticuerpo de control utilizado en los ensayos induce la activación de células B y CD de manera independiente del entrecruzamiento (CP-870.893).

[0431] Se midieron los valores de CE<sub>50</sub> para cada anticuerpo probado para la inducción de la expresión superficial de los marcadores de activación de CD CD80, CD83, CD86 y HLA-DR y los marcadores de activación de células B CD23, CD80, CD83, CD86 y HLA-DR. Los anticuerpos que indujeron la expresión superficial de todos los marcadores de células B y CD analizados cuando se entrecruzaron se clasificaron como agonistas. La **Tabla 5** muestra los valores de CE<sub>50</sub> de anticuerpos seleccionados para su inducción de expresión superficial de marcadores de activación de células B. La **Tabla 6** muestra los valores de CE<sub>50</sub> para anticuerpos seleccionados por su inducción de expresión superficial de marcadores de activación de CD.

**Tabla 5.**

| Anticuerpo      | Células B; CE <sub>50</sub> (mg/ml) |            |             |            |             |
|-----------------|-------------------------------------|------------|-------------|------------|-------------|
|                 | CD23                                | CD80       | CD83        | CD86       | HLA-DR      |
| C40M9           | 0,002873                            | 0,01309    | 0,000006678 | 0,00001087 | 0,00001196  |
| C40M11          | 3,132                               | 0,9204     | 0,0208      | 0,01229    | 0,01573     |
| C40M12          | 125,4                               | 0,00623    | 0,002844    | 0,002279   | 0,004273    |
| C40M17          | 0,001948                            | 0,0008786  | 0,0008382   | 0,004572   | 0,001569    |
| C40M18          | 0,3062                              | 0,04806    | 0,06239     | 0,008725   | 0,02386     |
| C40M50          | 1,704                               | 2,034      | 1,574       | 1,991      | 1,741       |
| C40M51          | 0,04479                             | 0,01831    | 0,02592     | 0,01318    | 0,007773    |
| C40M52          | 1,334                               | 0,03019    | 1,481       | 0,007082   | 0,06682     |
| C40M53          | 0,02243                             | 0,04693    | 2,247       | 0,006516   | 0,001178    |
| C40M55          | 0,06162                             | 0,001433   | 0,001252    | 0,0006455  | 0,0004372   |
| C40M56          | 0,01856                             | 0,001414   | 0,001717    | 0,001194   | 0,001054    |
| C40M57          | 0,01587                             | 0,001718   | 0,002085    | 0,002345   | 0,001641    |
| C40M58          | 0,06                                | 0,02164    | 0,007851    | 0,002352   | 0,004678    |
| C40M59          | 1,236                               | 0,01056    | 0,01077     | 0,0154     | 0,004836    |
| C40M60          | 0,02046                             | 0,01714    | 0,001706    | 0,001733   | 0,001091    |
| C40M61          | 0,02809                             | 0,0224     | 0,004731    | 0,006599   | 0,004719    |
| C40M62          | 0,01253                             | 0,001543   | 0,001256    | 0,001135   | 0,0003556   |
| C40M63          | 0,006942                            | 0,00001668 | 0,0005813   | 0,00126    | 0,000009663 |
| C40M66          | 0,04141                             | 0,005115   | 0,001818    | 0,002464   | 0,001077    |
| C40M67          | 0,004169                            | 0,003323   | 0,001463    | 0,002257   | 0,000792    |
| Referencia mAb* | 0,003172                            | 0,007337   | 0,004283    | 0,004042   | 0,008147    |

\* Sin reticulante

Tabla 6.

| Anticuerpo        | CD, CE <sub>50</sub> (mg/ml) |           |           |             |
|-------------------|------------------------------|-----------|-----------|-------------|
|                   | CD80                         | CD83      | CD86      | HLA-DR      |
| C40M9             | 0,02769                      | 0,03985   | 0,1033    | 0,07974     |
| C40M11            | 0,06097                      | 0,312     | 0,1448    | 0,2191      |
| C40M12            | 0,000003935                  | 0,3324    | 0,5025    | 0,3006      |
| C40M17            | 0,03602                      | 0,3064    | 0,03296   | 1,724E-07   |
| C40M18            | 0,05226                      | 0,04784   | 0,03021   | 0,01047     |
| C40M50            | 0,4765                       | 0,5989    | 0,0001058 | 0,00004135  |
| C40M51            | 0,9675                       | 0,04604   | 0,1281    | 0,05242     |
| C40M52            | 4,207E-11                    | 0,1138    | 0,9492    | 0,128       |
| C40M53            | 1,276                        | 0,03104   | 0,2996    | 0,04803     |
| C40M55            | 0,0616                       | 0,1031    | 0,1981    | 0,08108     |
| C40M56            | 0,05173                      | 0,1068    | 0,1321    | 0,06845     |
| C40M57            | 0,1176                       | 0,04141   | 0,1284    | 0,05546     |
| C40M58            | 0,05236                      | 0,1212    | 0,1149    | 0,000004067 |
| C40M59            | 0,000342                     | 0,2755    | 0,009793  | 0,05356     |
| C40M60            | 0,00001139                   | 0,01384   | 0,04959   | 0,004906    |
| C40M61            | 0,00001339                   | 0,02433   | 0,02089   | 0,001154    |
| C40M62            | 0,6015                       | 0,2184    | 0,3811    | 0,06035     |
| C40M63            | 0,07054                      | 0,0009615 | 0,2583    | 0,1542      |
| C40M66            | 0,1582                       | 0,1746    | 0,4233    | 0,03937     |
| C40M67            | 0,04994                      | 0,127     | 0,2015    | 0,05067     |
| mAb de referencia | 0,04466                      | 0,2454    | 0,133     | 0,2417      |
| * Sin reticulante |                              |           |           |             |

[0432] Los anticuerpos generados se compararon con el anticuerpo de referencia CP-870.893 por su capacidad para inducir la activación de CD usando cuatro marcadores de superficie de CD. Varios anticuerpos indujeron la expresión superficial de al menos un marcador de activación de CD (CD80, CD83, CD86, HLA-DR) con un valor de CE<sub>50</sub> comparable o inferior al del anticuerpo de referencia. En los ensayos, los anticuerpos CD40 generados se evaluaron en presencia del agente de entrecruzamiento, mientras que el anticuerpo de referencia se evaluó en ausencia del agente de entrecruzamiento.

[0433] Los anticuerpos C40M9 y C40M48 fueron más potentes en la inducción de la expresión superficial de todos los marcadores de activación de CD evaluados en comparación con el anticuerpo de referencia.

[0434] Los anticuerpos C40M18, C40M55 y C40M63 fueron más potentes en la inducción de la expresión superficial de tres marcadores de activación de CD evaluados en comparación con el anticuerpo de referencia.

[0435] Los anticuerpos C40M17, C40M51 y C40M56 fueron más potentes en la inducción de la expresión superficial de dos marcadores de activación de CD evaluados en comparación con el anticuerpo de referencia.

[0436] Los anticuerpos C40M12, C40M62 y C40M66 fueron más potentes en la inducción de la expresión superficial de un marcador de activación de CD evaluado en comparación con el anticuerpo de referencia.

[0437] Los datos experimentales demuestran que varios anticuerpos agonistas de CD40 generados eran más potentes que el anticuerpo de referencia en su capacidad para activar las células dendríticas. Es importante destacar que, dado que los anticuerpos generados no pudieron activar las CD o las células B sin reticulación, se espera que tengan un perfil de seguridad beneficioso en comparación con el anticuerpo de referencia.

#### Ejemplo 5. Caracterización estructural de anticuerpos CD40

[0438] El aislamiento de anticuerpos y la secuenciación de las cadenas polipeptídicas se realizaron utilizando métodos estándar. Las secuencias de aminoácidos de HCDR1 de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 7**.

[0439] Las secuencias de aminoácidos de HCDR2 de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 8**.

[0440] Las secuencias de aminoácidos de HCDR3 de anticuerpos anti-CD40 seleccionados Los anticuerpos se muestran en la **Tabla 9**.

[0441] Las secuencias de aminoácidos de LCDR1 de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 10**.

[0442] Las secuencias de aminoácidos de LCDR2 de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 11**.

[0443] Las secuencias de aminoácidos LCDR3 de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 12**.

5 [0444] Las secuencias de aminoácidos VH de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 13**.

[0445] Las secuencias de aminoácidos VL de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 14**.

[0446] Las secuencias de ADN VH de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 15**.

10

[0447] Las secuencias de ADN VL de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 16**.

[0448] Las secuencias de aminoácidos de cadena de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 17**.

15

[0449] Las secuencias de ADN de cadena pesada de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 18**.  
Las secuencias de aminoácidos de cadena ligera de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en la **Tabla 19**.

[0450] Las secuencias de ADN de cadena ligera de anticuerpos anti-CD40 seleccionados se muestran en **Tabla 20**.

20

**Tabla 7.**

| mAb     | HCDR1     |   |   |   |   |   |   |            |
|---------|-----------|---|---|---|---|---|---|------------|
|         | Secuencia |   |   |   |   |   |   | SEQ ID NO: |
| C40M67  | D         | Y | A | M | N |   |   | 1          |
| C40M66  | S         | Y | A | I | S |   |   | 2          |
| C40M63  | S         | Y | A | I | S |   |   | 2          |
| C40M62  | S         | Y | A | I | S |   |   | 2          |
| C40M59  | S         | Y | W | I | S |   |   | 3          |
| C40M58  | S         | Y | A | M | S |   |   | 4          |
| C40M56  | S         | Y | A | M | S |   |   | 4          |
| C40M55  | S         | Y | A | I | S |   |   | 2          |
| C40M51  | S         | Y | A | M | S |   |   | 4          |
| C40M18  | S         | Y | A | M | S |   |   | 4          |
| C40M17  | S         | Y | A | M | S |   |   | 4          |
| C40M12  | S         | Y | A | M | S |   |   | 4          |
| C40M9   | S         | S | S | Y | Y | W | G | 5          |
| C40M102 | S         | Y | A | M | S |   |   | 4          |
| C40M103 | S         | Y | A | M | S |   |   | 4          |
| C40M104 | S         | Y | A | M | S |   |   | 4          |
| C40M105 | S         | S | S | Y | Y | W | G | 5          |
| C40M121 | S         | S | S | Y | Y | W | G | 5          |
| C40M126 | S         | S | S | Y | Y | W | G | 5          |

45

50

55

60

65

Tabla 8.

| mAb     | HCDR2     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | SEQ ID NO: |
|---------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|
|         | Secuencia |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |            |
| C40M67  | G         | I | k | S | G | G | S | S | k | Y | Y | A | D | S | V | k | G | 8          |
| C40M66  | G         | I | I | P | I | F | G | T | A | N | Y | A | q | k | F | q | G | 7          |
| C40M63  | G         | I | I | P | I | F | G | T | A | N | Y | A | q | k | F | q | G | 7          |
| C40M62  | G         | I | I | P | I | F | G | T | A | N | Y | A | q | k | F | q | G | 7          |
| C40M59  | Y         | I | I | P | I | S | G | T | A | R | Y | A | q | k | F | q | G | 13         |
| C40M58  | A         | I | S | G | S | G | G | S | T | Y | Y | A | D | S | V | k | G | 6          |
| C40M56  | A         | I | S | G | S | G | G | S | T | Y | Y | A | D | S | V | k | G | 6          |
| C40M55  | G         | I | I | P | I | F | G | T | A | N | Y | A | q | k | F | q | G | 7          |
| C40M51  | A         | I | S | G | S | G | G | S | T | Y | Y | A | D | S | V | k | G | 6          |
| C40M18  | I         | I | N | N | N | V | G | R | T | Y | Y | A | D | S | V | k | G | 9          |
| C40M17  | T         | I | N | N | S | G | G | G | T | Y | Y | A | D | S | V | k | G | 11         |
| C40M12  | V         | I | S | D | S | G | G | R | T | Y | Y | A | D | S | V | k | G | 12         |
| C40M9   | N         | I | Y | Y | R | G | D | T | Y | Y | S | P | S | L | k | S |   | 10         |
| C40M102 | I         | I | N | N | N | V | G | R | T | Y | Y | A | D | S | V | k | G | 9          |
| C40M103 | I         | I | N | N | N | V | G | R | T | Y | Y | A | D | S | V | k | G | 9          |
| C40M104 | I         | I | N | N | N | V | G | R | T | Y | Y | A | D | S | V | k | G | 9          |
| C40M105 | N         | I | Y | Y | R | G | D | T | Y | Y | S | P | S | L | k | S |   | 10         |
| C40M121 | N         | I | Y | Y | R | G | D | T | Y | Y | S | P | S | L | k | S |   | 10         |
| C40M126 | N         | I | Y | Y | R | G | D | T | Y | Y | S | P | S | L | k | S |   | 10         |

Tabla 9.

| mAb     | HCDR3     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | SEQ ID NO: |
|---------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|------------|
|         | Secuencia |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |            |
| C40M67  | H         | V | D | F | Y | R | A | L | D | Y |   |   |   |   |   | 22 |            |
| C40M66  | V         | R | Y | S | A | W | Y | R | D | S | L | D | Y |   |   | 25 |            |
| C40M63  | V         | G | H | P | A | W | W | R | D | S | L | D | Y |   |   | 24 |            |
| C40M62  | V         | A | N | A | A | Y | F | R | S | G | L | D | Y |   |   | 23 |            |
| C40M59  | E         | P | G | Y | S | S | G | L | S | V | D | Y | F | D | Y | 17 |            |
| C40M58  | G         | P | A | Y | T | I | V | F | D | Y |   |   |   |   |   | 19 |            |
| C40M56  | G         | P | V | Y | S | L | V | F | D | Y |   |   |   |   |   | 20 |            |
| C40M55  | D         | G | Y | R | R | Y | G | I | G | R | Y | G | F | D | Y | 14 |            |
| C40M51  | G         | P | V | Y | S | S | V | F | D | Y |   |   |   |   |   | 21 |            |
| C40M18  | E         | G | G | D | Y | Y | Y | Y | G | M | D | V |   |   |   | 15 |            |
| C40M17  | E         | G | G | k | Y | Y | Y | Y | A | M | D | V |   |   |   | 16 |            |
| C40M12  | E         | G | G | D | Y | Y | Y | Y | G | M | D | V |   |   |   | 15 |            |
| C40M9   | G         | F | R | F | D | Y |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 18 |            |
| C40M102 | E         | G | G | D | Y | Y | Y | Y | G | M | D | V |   |   |   | 15 |            |
| C40M103 | E         | G | G | D | Y | Y | Y | Y | G | M | D | V |   |   |   | 15 |            |
| C40M104 | E         | G | G | D | Y | Y | Y | Y | G | M | D | V |   |   |   | 15 |            |
| C40M105 | G         | F | R | F | D | Y |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 18 |            |
| C40M121 | G         | F | R | F | D | Y |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 18 |            |
| C40M126 | G         | F | R | F | D | Y |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 18 |            |

Tabla 10.

| mAb     | LCDR1     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   | SEQ ID NO: |
|---------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------|
|         | Secuencia |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |            |
| C40M67  | R         | A | S | q | S | V | k | N | S | S | L | A |   |   |   |   |   | 28         |
| C40M66  | k         | S | S | q | S | V | L | Y | S | S | N | N | k | N | Y | L | A | 26         |
| C40M63  | k         | S | S | q | S | V | L | Y | S | S | N | N | k | N | Y | L | A | 26         |
| C40M62  | k         | S | S | q | S | V | L | Y | S | S | N | N | k | N | Y | L | A | 26         |
| C40M59  | R         | A | S | q | S | I | S | S | Y | L | N |   |   |   |   |   |   | 27         |
| C40M58  | R         | A | S | q | S | I | S | S | Y | L | N |   |   |   |   |   |   | 27         |
| C40M56  | R         | A | S | q | S | I | S | S | Y | L | N |   |   |   |   |   |   | 27         |
| C40M55  | R         | A | S | q | S | I | S | S | Y | L | N |   |   |   |   |   |   | 27         |
| C40M51  | R         | A | S | q | S | I | S | S | Y | L | N |   |   |   |   |   |   | 27         |
| C40M18  | S         | G | D | k | L | G | D | k | Y | V | C |   |   |   |   |   |   | 30         |
| C40M17  | S         | G | D | k | L | G | D | k | Y | A | C |   |   |   |   |   |   | 29         |
| C40M12  | S         | G | D | k | L | G | D | k | Y | V | C |   |   |   |   |   |   | 30         |
| C40M9   | T         | G | T | S | S | D | V | G | G | Y | N | Y | V | S |   |   |   | 32         |
| C40M102 | S         | G | D | k | L | G | D | k | Y | V | C |   |   |   |   |   |   | 30         |
| C40M103 | S         | G | D | k | L | G | D | k | Y | V | S |   |   |   |   |   |   | 31         |
| C40M104 | S         | G | D | k | L | G | D | k | Y | V | S |   |   |   |   |   |   | 31         |
| C40M105 | T         | G | T | S | S | D | V | G | G | Y | N | Y | V | S |   |   |   | 32         |
| C40M121 | T         | G | T | S | S | D | V | G | G | Y | N | Y | V | S |   |   |   | 32         |
| C40M126 | T         | G | T | S | S | D | V | G | G | Y | N | Y | V | S |   |   |   | 32         |

Tabla 11.

| mAb     | LCDR2     |   |   |   |   |   |   | SEQ ID NO: |
|---------|-----------|---|---|---|---|---|---|------------|
|         | Secuencia |   |   |   |   |   |   |            |
| C40M67  | T         | A | S | S | R | A | T | 38         |
| C40M66  | W         | A | S | T | R | E | S | 39         |
| C40M63  | W         | A | S | T | R | E | S | 39         |
| C40M62  | W         | A | S | T | R | E | S | 39         |
| C40M59  | A         | A | S | S | L | q | S | 33         |
| C40M58  | A         | A | S | S | L | q | S | 33         |
| C40M56  | A         | A | S | S | L | q | S | 33         |
| C40M55  | A         | A | S | S | L | q | S | 33         |
| C40M51  | A         | A | S | S | L | q | S | 33         |
| C40M18  | Q         | D | S | K | R | P | S | 36         |
| C40M17  | Q         | D | S | R | R | P | S | 37         |
| C40M12  | H         | D | N | K | R | P | S | 35         |
| C40M9   | E         | V | S | K | R | P | S | 34         |
| C40M102 | q         | D | S | K | R | P | S | 36         |
| C40M103 | q         | D | S | K | R | P | S | 36         |
| C40M104 | q         | D | S | K | R | P | S | 36         |
| C40M105 | E         | V | S | K | R | P | S | 34         |
| C40M121 | E         | V | S | K | R | P | S | 34         |
| C40M126 | E         | V | S | K | R | P | S | 34         |

Tabla 12.

| mAb     | LCDR3     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    | SEQ<br>ID<br>NO: |
|---------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|------------------|
|         | Secuencia |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |                  |
| C40M67  | Q         | Q | S | S | A | P | P | W | T |   | 42 |                  |
| C40M66  | Q         | Q | Y | Y | S | T | P | L | T |   | 44 |                  |
| C40M63  | Q         | Q | Y | Y | S | T | P | L | T |   | 44 |                  |
| C40M62  | Q         | Q | Y | Y | S | T | P | L | T |   | 44 |                  |
| C40M59  | Q         | Q | S | Y | S | T | P | L | T |   | 43 |                  |
| C40M58  | Q         | Q | S | Y | S | T | P | L | T |   | 43 |                  |
| C40M56  | Q         | Q | S | Y | S | T | P | L | T |   | 43 |                  |
| C40M55  | Q         | Q | S | Y | S | T | P | L | T |   | 43 |                  |
| C40M51  | Q         | Q | S | Y | S | T | P | L | T |   | 43 |                  |
| C40M18  | Q         | A | W | V | S | S | T | V | V |   | 41 |                  |
| C40M17  | Q         | A | W | A | S | S | T | V | V |   | 40 |                  |
| C40M12  | Q         | V | W | D | S | S | T | V | V |   | 46 |                  |
| C40M9   | S         | S | Y | A | G | S | N | N | L | V | 47 |                  |
| C40M102 | Q         | A | W | V | S | S | T | V | V |   | 41 |                  |
| C40M103 | Q         | A | W | V | S | S | T | V | V |   | 41 |                  |
| C40M104 | Q         | A | W | V | S | S | T | V | V |   | 41 |                  |
| C40M105 | S         | S | Y | A | G | S | N | N | L | V | 47 |                  |
| C40M121 | S         | S | Y | A | G | S | N | N | L | V | 47 |                  |
| C40M121 | S         | S | Y | A | G | S | N | N | L | V | 47 |                  |

Tabla 13.

| mAb    | VH     | Secuencia VH                                                                                                                            | VH<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| C40M67 | C40H20 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDY<br>AMNWRQAPGKGLEWWSGIKSGGSSKYYADS<br>VKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC<br>AKHVDFYRALDYWGQGTLTVSS      | 48                     |
| C40M66 | C40H21 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY<br>AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQ<br>GRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR<br>VRYSAWYRDSL DYWGQGTLTVSS   | 49                     |
| C40M63 | C40H25 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY<br>AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQ<br>GRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR<br>VGHPAWWRDSL DYWGQGTLTVSS   | 50                     |
| C40M62 | C40H26 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY<br>AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQ<br>GRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR<br>VANAAYFRSGLDYWGQGTLTVSS    | 51                     |
| C40M59 | C40H29 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY<br>WISWVRQAPGQGLEWMGYIIPISGTARYAQKFQ<br>GRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR<br>EPGYSSGLSVDYFDYWGQGTLTVSS | 52                     |
| C40M58 | C40H30 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA<br>MSWVRQAPGKGLEWWSAISGSGGSTYYADSVK<br>GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR<br>GPAYTIVFDYWGQGTLTVSS     | 53                     |
| C40M56 | C40H32 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA<br>MSWVRQAPGKGLEWWSAISGSGGSTYYADSVK<br>GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR<br>GPVYSLVFDYWGQGTLTVSS     | 54                     |
| C40M55 | C40H33 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSY<br>AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQ<br>GRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR<br>DGYRRYGIGRYGFDYWGQGTLTVSS  | 55                     |

(Continuación)

| mAb     | VH     | Secuencia VH                                                                                                                             | VH SEQ ID NO: |
|---------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| C40M51  | C40H38 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYA<br>MSWVRQAPGKGLEWWSAISGSGGSTYYADSVK<br>GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR<br>GPVYSSVFDYWGQGTTLTVSS      | 56            |
| C40M18  | C40H48 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY<br>AMSWVRQAPGKGLEWWSIINNNVGRITYYADSV<br>KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KEGGDYYYYYGMDVWGQGTTTVTVSS | 57            |
| C40M17  | C40H46 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY<br>AMSWVRQAPGRGLEWVSTINNSGGGTYYADS<br>VKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYC<br>AKEGGKYYYYAMDVWGQGTTTVTVSS   | 58            |
| C40M12  | C40H45 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSY<br>AMSWVRQAPGKGLEWWSVISDSGGRTYYADSV<br>KGRFTISRDYSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KEGGDYYYYYGMDVWGQGTTTVTVSS  | 59            |
| C40M9   | C40H43 | QLQLQESGPGLVKPSEILSLTCTVSGGSISSSSY<br>YWGWRQPPGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKS<br>RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAKGF<br>RFDYWGQGTTLTVSS           | 60            |
| C40M102 | C40H48 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY<br>AMSWVRQAPGKGLEWWSIINNNVGRITYYADSV<br>KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KEGGDYYYYYGMDVWGQGTTTVTVSS | 57            |
| C40M103 | C40H48 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY<br>AMSWVRQAPGKGLEWWSIINNNVGRITYYADSV<br>KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KEGGDYYYYYGMDVWGQGTTTVTVSS | 57            |
| C40M104 | C40H48 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY<br>AMSWVRQAPGKGLEWWSIINNNVGRITYYADSV<br>KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA<br>KEGGDYYYYYGMDVWGQGTTTVTVSS | 57            |

(Continuación)

| mAb     | VH     | Secuencia VH                                                                                                                     | VH SEQ ID NO: |
|---------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| C40M105 | C40H52 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSS<br>YYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLK<br>SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR<br>GFRFDYWGQGTLVTVSS | 61            |
| C40M121 | C40H53 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSS<br>YYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLK<br>SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKG<br>FRFDYWGQGTLVTVSS | 62            |
| C40M126 | C40H53 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSS<br>YYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLK<br>SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAKG<br>FRFDYWGQGTLVTVSS | 62            |

Tabla 14.

| mAb    | VL     | Secuencia VL                                                                                                                   | VL SEQ ID NO: |
|--------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| C40M67 | C40L10 | EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVKNSSL<br>AWYQQKPGQAPRLLIYTASSRATGIPDRFSGSG<br>SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSSAPPWTFG<br>QGTEKVEIK     | 63            |
| C40M66 | PH9L2  | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN<br>NKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSS<br>TPLTFGQGTEKVEIK | 64            |
| C40M63 | PH9L2  | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN<br>NKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSS<br>TPLTFGQGTEKVEIK | 64            |
| C40M62 | PH9L2  | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSN<br>NKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD<br>RFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSS<br>TPLTFGQGTEKVEIK | 64            |

(Continuación)

| mAb    | VL     | Secuencia VL                                                                                                           | VL SEQ ID NO: |
|--------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| C40M59 | PH9L4  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN<br>WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSG<br>SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQ<br>GTKVEIK  | 65            |
| C40M58 | PH9L4  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN<br>WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSG<br>SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQ<br>GTKVEIK  | 65            |
| C40M56 | PH9L4  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN<br>WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSG<br>SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQ<br>GTKVEIK  | 65            |
| C40M55 | PH9L4  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN<br>WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSG<br>SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQ<br>GTKVEIK  | 65            |
| C40M51 | PH9L4  | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN<br>WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFGSG<br>SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGQ<br>GTKVEIK  | 65            |
| C40M18 | C40L64 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVC<br>WYQQKPGQSPVVIYQDSKRPSGIPERFSGSN<br>SGNTATLTISGTQAMDEAYYQCQAWVSSTVVF<br>GGGTKLTVL  | 66            |
| C40M17 | C40L63 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYAC<br>WYQQKPGQSPVLVIYQDSRRPSGIPERFSGSN<br>SGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWASSTVVF<br>GGGTKLTVL | 67            |
| C40M12 | C40L62 | SYELTQPPSVSVSPGQTASIICSGDKLGDKYVC<br>WYQQKPGQSPVVIYHDNKRPSGIPERFSGSN<br>SGNTATLTISGTQAMDEADYYCQVWDSSTVVF<br>GGGTKLTVL  | 68            |

(Continuación)

| mAb     | VL     | Secuencia VL                                                                                                              | VL SEQ ID NO: |
|---------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| C40M9   | BCML12 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGY<br>NYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRF<br>SGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGS<br>NNLVFGGGTKLTVL | 69            |
| C40M102 | C40L70 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVC<br>WYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSN<br>SGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWVSSTVVF<br>GGGTKLTVL    | 70            |
| C40M103 | C40L69 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVS<br>WYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSN<br>SGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWVSSTVVF<br>GGGTKLTVL    | 71            |
| C40M104 | C40L68 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVS<br>WYQQKPGQSPVVVIYQDSKRPSGIPERFSGSN<br>SGNTATLTISGTQAMDEAYYYCQAWVSSTVVF<br>GGGTKLTVL    | 72            |
| C40M105 | BCML12 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGY<br>NYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRF<br>SGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGS<br>NNLVFGGGTKLTVL | 69            |
| C40M121 | BCML12 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGY<br>NYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRF<br>SGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGS<br>NNLVFGGGTKLTVL | 69            |
| C40M126 | BCML12 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGY<br>NYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRF<br>SGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGS<br>NNLVFGGGTKLTVL | 69            |

Tabla 15.

| mAb    | VH ADN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | VH<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M67 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAG<br>CCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGG<br>CTTTACCTTTAGCGACTATGCGATGAACTGGGTGCGCCAGG<br>CGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGGGATCAAGA<br>GCGGCGGTAGCTCCAAATATTATGCGGATAGCGTGAAAGG<br>CCGCTTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGT<br>ATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGGT<br>GTATTATTGCGCGAAACACGTTGACTTTTATAGGGCCTTGG<br>ACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC                 | 89                            |
| C40M66 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAA<br>CCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGC<br>GGCACCTTTAGCAGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGG<br>CGCCGGGCGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATTATTC<br>CGATTTTTTGGCACCGCGAACTATGCGCAGAAATTTAGGGC<br>CGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGT<br>ATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGT<br>GTATTATTGCGCGCGCGTTCGGTATTCGGCGTGTTATAGG<br>GACTCTTTGGAAGTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAG<br>TCTCGAGT | 90                            |
| C40M63 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAA<br>CCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGC<br>GGCACCTTTAGCAGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGG<br>CGCCGGGCGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATTATTC<br>CGATTTTTTGGCACCGCGAACTATGCGCAGAAATTTAGGGC<br>CGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGT<br>ATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGT<br>GTATTATTGCGCGCGCGTAGGCCATCCGGCTTGGTGGCGT<br>GATTCGTTGGAAGTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCG<br>TGAGCAGC | 91                            |
| C40M62 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAAA<br>CCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGC<br>GGCACCTTTAGCAGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGG<br>CGCCGGGCGCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATTATTC<br>CGATTTTTTGGCACCGCGAACTATGCGCAGAAATTTAGGGC<br>CGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGCACCGCGT<br>ATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGT<br>GTATTATTGCGCGCGCGTTCGCAACGCTGCGTATTTAGGT<br>CTGGCTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGT<br>GAGCAGC   | 92                            |

(Continuación)

| mAb    | VH ADN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | VH<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M59 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAA<br>CCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGC<br>GGCACCTTCAGCTCCTACTGGATTAGCTGGGTGCGCCAGG<br>CGCCGGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCTACATTATTCC<br>GATCAGTGGCACTGCCCCTACGCGCAGAAATTCAGGGC<br>CGCGTGACCATTACCGCTGATGAAAGCACCAGCACCGCGT<br>ATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGT<br>GTATTATTGCGCGCGCGAACCAGGCTACAGTAGTGGCCTG<br>AGCGTTGACTACTTTGATTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGG<br>TGACAGTCTCGAGT   | 93                            |
| C40M58 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAG<br>CCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGG<br>CTTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAG<br>GCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGCGATCAGC<br>GGCTCCGGTGGCTCCACATATTATGCGGATAGCGTGAAAG<br>GCCGCTTTACCATTTACGAGATAACAGCAAAAACACCCTG<br>TATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGG<br>TGTATTATTGCGCGCGCGGTCCAGCATACTATCGTTTTT<br>GATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTCTCGAGT                        | 94                            |
| C40M56 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAG<br>CCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGG<br>CTTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAG<br>GCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGCGATCAGC<br>GGCTCCGGTGGCTCCACATATTATGCGGATAGCGTGAAAG<br>GCCGCTTTACCATTTACGAGATAACAGCAAAAACACCCTG<br>TATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGG<br>TGTATTATTGCGCGCGCGGTCCCTGTTTATTCTCTGGTTTTG<br>ACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTCTCGAGT                      | 95                            |
| C40M55 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAA<br>CCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGC<br>GGCACCTTCAGCAGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCCAGG<br>CGCCGGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATTATTC<br>CGATTTTTTGGCACCGCTAACTACGCGCAGAAATTCAGGGC<br>CGCGTGACCATTACCGCTGATGAAAGCACCAGCACCGCGT<br>ATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACCGCGGT<br>GTATTATTGCGCGCGCGATGGTTATCGGCGGTATGGCATC<br>GGTCGTTACGGTTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGG<br>TGACAGTCTCGAGT | 96                            |

(Continuación)

| mAb    | VH ADN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | VH<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M51 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAG<br>CCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGCGG<br>CTTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCAG<br>GCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGCGATCAGC<br>GGCTCCGGTGGCTCCACATATTATGCGGATAGCGTGAAAG<br>GCCGCTTTACCATTTACGAGATAACAGCAAAAACACCCTG<br>TATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGATACCGCGG<br>TGTATTATTGCGCGCGCGGCCAGTTTATTCTAGCGTTTTTC<br>GACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTCTCGAGT              | 97                            |
| C40M18 | GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAG<br>CCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCT<br>TCACCTTCAGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGC<br>CCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCATCATCAACAAC<br>AACGTGGGCCCGGACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC<br>AGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGT<br>ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG<br>TGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGGCGATTACTACTAC<br>GGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTG<br>TCATCT   | 98                            |
| C40M17 | GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAG<br>CCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCT<br>TCACCTTCAGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGC<br>CCCTGGCAGAGGACTCGAGTGGGTGTCCACCATCAACAAC<br>AGCGGCGGAGGCACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC<br>AGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGT<br>ACCTGCACATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT<br>GTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGGCAAGTACTACTACTATG<br>CCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGT<br>CATCT | 99                            |
| C40M12 | GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAG<br>CCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCT<br>TCACCTTCGGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGC<br>CCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGATCAGCGAC<br>AGCGGCGGCAGAACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC<br>CGGTTACCATCAGCCGGGACTACAGCAAGAACACCCTGT<br>ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG<br>TGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGGCGATTACTACTACTAC<br>GGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTG<br>TCATCT  | 100                           |

(Continuación)

| mAb     | VH ADN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | VH<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M9   | CAGCTCCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGGTCAAGC<br>CCAGCGAGATCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGG<br>CAGCATCAGCAGCAGCTCTTACTACTGGGGCTGGATCCGG<br>CAGCCTCCCGGCAAGGGACTGGAATGGATCGGCAACATCT<br>ACTACCGGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAGCCTGAAGTC<br>CAGAGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGTTC<br>TCCCTGAAGCTGAACAGCGTGACAGCCGCCGACACCGCCG<br>TGACTACTGCGCCAAGGGCTTCAGATTGATTACTGGGGC<br>CAGGGCACCCCTGGTCACCGTGTTCATCT                     | 101                           |
| C40M102 | GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAG<br>CCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCT<br>TCACCTTCAGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGC<br>CCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCATCATCAACAAC<br>AACGTGGGGCCGGACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC<br>AGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGT<br>ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG<br>TGACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGGCGATTACTACTACTAC<br>GGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTG<br>TCATCT | 98                            |
| C40M103 | GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAG<br>CCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCT<br>TCACCTTCAGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGC<br>CCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCATCATCAACAAC<br>AACGTGGGGCCGGACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC<br>AGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGT<br>ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG<br>TGACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGGCGATTACTACTACTAC<br>GGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTG<br>TCATCT | 98                            |
| C40M104 | GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAG<br>CCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCT<br>TCACCTTCAGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGACAGGC<br>CCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCATCATCAACAAC<br>AACGTGGGGCCGGACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC<br>AGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGT<br>ACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG<br>TGACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGGCGATTACTACTACTAC<br>GGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTG<br>TCATCT | 98                            |

(Continuación)

| mAb     | VH ADN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | VH<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M105 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAG<br>CCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGC<br>GGCAGCATCAGCAGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGGATCC<br>GGCAGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCAACA<br>TCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAGCCTGAA<br>GAGCCGGGTGACCATCAGCGTGACACCAAGCAAGAACCAG<br>TTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCG<br>CCGTGTACTACTGCGCCCCGGGGCTTCCGGTTCGACTACTG<br>GGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC | 102                           |
| C40M121 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAG<br>CCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGC<br>GGCAGCATCAGCAGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGGATCC<br>GGCAGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCAACA<br>TCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAGCCTGAA<br>GAGCCGGGTGACCATCAGCGTGACACCAAGCAAGAACCAG<br>TTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCG<br>CCGTGTACTACTGCGCCAAGGGCTTCCGGTTCGACTACTG<br>GGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC  | 103                           |
| C40M126 | CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAG<br>CCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCGGC<br>GGCAGCATCAGCAGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGGATCC<br>GGCAGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCAACA<br>TCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAGCCTGAA<br>GAGCCGGGTGACCATCAGCGTGACACCAAGCAAGAACCAG<br>TTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCCGCCGACACCG<br>CCGTGTACTACTGCGCCAAGGGCTTCCGGTTCGACTACTG<br>GGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGC  | 103                           |

Tabla 16.

| mAb    | VL ADN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | VL<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO.: |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| C40M67 | <p>GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCCGGGCACCCTGAGCCTGA<br/> GCCCCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCC<br/> AGAGCGTTAAAAATAGCAGTCTGGCGTGGTATCAGCAGAAA<br/> CCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATTTATACTGCGAGCA<br/> GCCGCGCGACCCGGCATTCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCG<br/> GCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCCGCCTGGA<br/> ACCGGAAGATTTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGTCCTCCG<br/> CACCTCCGTGGACTTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAT<br/> TAAA</p>                | 104                            |
| C40M66 | <p>GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGA<br/> GCCTGGGCGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCC<br/> AGAGCGTGCTGTACAGCAGCAACAACAAGAACTACCTGGC<br/> CTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTG<br/> ATCTACTGGGCCAGCACCCGGGAGAGCGGGCGTGCCCGAC<br/> CGGTTCAAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTG<br/> ACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACT<br/> ACTGCCAGCAGTACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCA<br/> GGGCACCAAGGTGGAGATCAAG</p> | 105                            |
| C40M63 | <p>GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGA<br/> GCCTGGGCGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCC<br/> AGAGCGTGCTGTACAGCAGCAACAACAAGAACTACCTGGC<br/> CTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTG<br/> ATCTACTGGGCCAGCACCCGGGAGAGCGGGCGTGCCCGAC<br/> CGGTTCAAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTG<br/> ACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACT<br/> ACTGCCAGCAGTACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCA<br/> GGGCACCAAGGTGGAGATCAAG</p> | 105                            |
| C40M62 | <p>GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGA<br/> GCCTGGGCGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCC<br/> AGAGCGTGCTGTACAGCAGCAACAACAAGAACTACCTGGC<br/> CTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTG<br/> ATCTACTGGGCCAGCACCCGGGAGAGCGGGCGTGCCCGAC<br/> CGGTTCAAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTG<br/> ACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACT<br/> ACTGCCAGCAGTACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCA<br/> GGGCACCAAGGTGGAGATCAAG</p> | 105                            |

(Continuación)

| mAb    | VL ADN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | VL<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO:: |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| C40M59 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA<br>GCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGGCCAGCC<br>AGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC<br>CGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGC<br>CTGCAGAGCGGCGTGCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGGC<br>AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC<br>CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAG<br>CACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br>AAG | 106                            |
| C40M58 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA<br>GCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGGCCAGCC<br>AGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC<br>CGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGC<br>CTGCAGAGCGGCGTGCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGGC<br>AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC<br>CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAG<br>CACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br>AAG | 106                            |
| C40M56 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA<br>GCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGGCCAGCC<br>AGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC<br>CGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGC<br>CTGCAGAGCGGCGTGCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGGC<br>AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC<br>CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAG<br>CACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br>AAG | 106                            |
| C40M55 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA<br>GCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGGCCAGCC<br>AGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC<br>CGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGC<br>CTGCAGAGCGGCGTGCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGGC<br>AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC<br>CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAG<br>CACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br>AAG | 106                            |

(Continuación)

| mAb    | VL ADN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | VL<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO:: |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| C40M51 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA<br>GCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCC<br>AGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC<br>CGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGC<br>CTGCAGAGCGGCGTGCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGGC<br>AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC<br>CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAG<br>CACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br>AAG              | 106                            |
| C40M18 | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCC<br>TGGCCAGACCGCCAGCATCACCTGTAGCGGCGACAAGCTG<br>GGCAGACAAATACGTGTGCTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCC<br>AGAGCCCCGTGGTGGTCATCTACCAGGACAGCAAGAGGCC<br>CAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCAGCAACAGCGG<br>CAATACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCTACTACTACTGCCAGGCTTGGGTGTCCAGCA<br>CCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG                  | 107                            |
| C40M17 | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCC<br>TGGCCAGACCGCCAGCATCACCTGTAGCGGCGACAAGCTG<br>GGCAGATAAGTACGCCTGCTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCC<br>AGAGCCCCGTGCTGGTCATCTACCAGGACAGCAGAAGGCC<br>CAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCAGCAACAGCGG<br>CAATACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCGATTACTATTGTGTCAGGCCTGGGCCAGCAGCA<br>CCGTGGTGTTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTGCTG                | 108                            |
| C40M12 | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCC<br>TGGCCAGACCGCCAGCATCATCTGCAGCGGCGACAAGCTG<br>GGCAGACAAATACGTGTGCTGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCC<br>AGAGCCCCGTGGTGGTCATCTACCACGACAACAAGAGGCC<br>CAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCAGCAACAGCGG<br>CAATACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGTCTGGGACAGCAGCA<br>CCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTG                  | 109                            |
| C40M9  | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTC<br>CTGGCCAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTC<br>CGACGTGGGCGGCTACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAG<br>CACCCCGGCAAGGCCCCCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGT<br>CCAAGCGGCCCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTACGCGGCA<br>GCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACT<br>GCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCAGCTAC<br>GCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAG<br>CTGACCGTGCTG | 110                            |

(Continuación)

| mAb     | VL ADN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | VL<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO:: |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| C40M102 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGC<br>CCCGGCCAGACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAG<br>CTGGGCGACAAGTACGTGTGCTGGTACCAGCAGAAGCCCG<br>GCCAGAGCCCCGTGCTGGTGATCTACCAGGACAGCAAGCG<br>GCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTTCAGCGGCAGCAACAG<br>CGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGC<br>CATGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGCCTGGGTGAGC<br>AGCACCGTGTTCTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTG<br>CTG              | 111                            |
| C40M103 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGC<br>CCCGGCCAGACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAG<br>CTGGGCGACAAGTACGTGAGCTGGTACCAGCAGAAGCCCG<br>GCCAGAGCCCCGTGCTGGTGATCTACCAGGACAGCAAGCG<br>GCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTTCAGCGGCAGCAACAG<br>CGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGC<br>CATGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGCCTGGGTGAGC<br>AGCACCGTGTTCTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTG<br>CTG              | 112                            |
| C40M104 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGC<br>CCCGGCCAGACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAG<br>CTGGGCGACAAGTACGTGAGCTGGTACCAGCAGAAGCCCG<br>GCCAGAGCCCCGTGGTGGTGATCTACCAGGACAGCAAGCG<br>GCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTTCAGCGGCAGCAACAG<br>CGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGC<br>CATGGACGAGGCCTACTACTACTGCCAGGCCTGGGTGAGC<br>AGCACCGTGTTCTGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTG<br>CTG               | 113                            |
| C40M105 | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTC<br>CTGGCCAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTC<br>CGACGTGGGCGGCTACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAG<br>CACCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGT<br>CCAAGCGGCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTCAGCGGCA<br>GCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACT<br>GCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCAGCTAC<br>GCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTCTGGCGGAGGCACCAAG<br>CTGACCGTGCTG | 110                            |

(Continuación)

|    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |
|----|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 5  | mAb     | VL ADN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | VL<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO:: |
| 10 | C40M121 | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTC<br>CTGGCCAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTC<br>CGACGTGGGCGGCTACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAG<br>CACCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGT<br>CCAAGCGGCCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTCAGCGGCA<br>GCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACT<br>GCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCAGCTAC<br>GCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAG<br>CTGACCGTGCTG | 110                            |
| 20 | C40M126 | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTC<br>CTGGCCAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTC<br>CGACGTGGGCGGCTACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAG<br>CACCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGT<br>CCAAGCGGCCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTCAGCGGCA<br>GCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACT<br>GCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCAGCTAC<br>GCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAG<br>CTGACCGTGCTG | 110                            |

Tabla 17.

|    |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                        |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 40 | mAb    | Aminoácido HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | SEQ<br>ID<br>NO<br>HC: |
| 45 | C40M67 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMNWRQAP<br>GKGLEWWSGIKSGGSSKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQM<br>NSLRAEDTAVYYCAKHVDFYRALDYWGQGLTVTVSSASTKGP<br>SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS<br>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN<br>TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE<br>EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI<br>SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 114                    |

(Continuación)

| mAb    | Aminoácido HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SEQ<br>ID<br>NO<br>HC: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| C40M66 | <p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAP<br/> GQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS<br/> SLRSEDTAVYYCARVRYSAWYRDSLQYWGQGLTVTVSSAST<br/> KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA<br/> LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK<br/> PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP<br/> KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT<br/> KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP<br/> IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br/> SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR<br/> WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>    | 115                    |
| C40M63 | <p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAP<br/> GQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS<br/> SLRSEDTAVYYCARVGHPAWWRDSLQYWGQGLTVTVSSAST<br/> KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA<br/> LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK<br/> PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP<br/> KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT<br/> KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP<br/> IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br/> SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR<br/> WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>    | 116                    |
| C40M62 | <p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISWVRQAP<br/> GQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS<br/> SLRSEDTAVYYCARVANAAYFRSGLDYWGQGLTVTVSSASTK<br/> GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br/> TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK<br/> PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP<br/> KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT<br/> KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI<br/> IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS<br/> SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br/> WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p> | 117                    |
| C40M59 | <p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYWISWVRQAP<br/> GQGLEWMGYIIPISGTARYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS<br/> SLRSEDTAVYYCAREPGYSSGLSDYFDYWGQGLTVTVSSAS<br/> TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG<br/> ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH<br/> KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK<br/> PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK<br/> TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA<br/> PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY<br/> PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS<br/> RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>  | 118                    |

(Continuación)

| mAb    | Aminoácido HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEQ<br>ID<br>NO<br>HC: |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| C40M58 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP<br>GKGLEWWSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM<br>NSLRAEDTAVYYCARGPAYTIVFDYWGQGT LTVSSASTKGP<br>SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTS<br>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN<br>TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE<br>EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI<br>SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK    | 119                    |
| C40M56 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP<br>GKGLEWWSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM<br>NSLRAEDTAVYYCARGPVYSLVFDYWGQGT LTVSSASTKGP<br>SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTS<br>GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN<br>TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE<br>EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI<br>SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ<br>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK    | 120                    |
| C40M55 | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAP<br>GQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS<br>SLRSED TAVYYCARDGYRRYGIGRYGFDYWGQGT LTVSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNS<br>GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN<br>HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP<br>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA<br>KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK<br>SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 121                    |
| C40M51 | EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP<br>GKGLEWWSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM<br>NSLRAEDTAVYYCARGPVYSSVFDYWGQGT LTVSSASTKG<br>PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALT<br>SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS<br>NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD<br>TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP<br>REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE<br>KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK    | 122                    |

(Continuación)

| mAb    | Aminoácido HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEQ<br>ID<br>NO<br>HC: |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| C40M18 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWWRQAP<br>GKGLEWWSIINNNGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCAKEGGDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK<br>GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP<br>SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK<br>DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK<br>PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK   | 123                    |
| C40M17 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWWRQAP<br>GRGLEWVSTINNSGGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLHM<br>NSLRAEDTAVYYCAKEGGKYYYAMDVWGQGTTVTVSSAST<br>KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA<br>LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK<br>PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK<br>KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT<br>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP<br>IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR<br>WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK    | 124                    |
| C40M12 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYAMSWWRQAP<br>GKGLEWWSVISDSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM<br>NSLRAEDTAVYYCAKEGGDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSAST<br>KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA<br>LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK<br>PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK<br>KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT<br>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP<br>IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP<br>SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR<br>WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 125                    |
| C40M9  | QLQLQESGPGLVKPSEILSLTCTVSGGSISSSSYYWGWRQPP<br>GKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLNS<br>VTAADTAVYYCAKGRFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLA<br>PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP<br>AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK<br>VEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT<br>P EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG<br>QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES<br>NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK          | 126                    |

(Continuación)

| mAb     | Aminoácido HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEQ<br>ID<br>NO<br>HC: |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| C40M102 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP<br>GKGLEWWSIINNNVGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCAKEGGDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK<br>GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKP<br>SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK<br>DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK<br>PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 123                    |
| C40M103 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP<br>GKGLEWWSIINNNVGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCAKEGGDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK<br>GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKP<br>SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK<br>DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK<br>PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 123                    |
| C40M104 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP<br>GKGLEWWSIINNNVGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN<br>SLRAEDTAVYYCAKEGGDY YYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK<br>GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL<br>TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKP<br>SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK<br>DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK<br>PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW<br>QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 123                    |
| C40M105 | QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWG WIRQP<br>PGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS<br>SVTAADTAVYYCARGFRFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL<br>APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTF<br>PAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK<br>KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT<br>PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK<br>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE<br>SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK      | 127                    |

(Continuación)

| mAb     | Aminoácido HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SEQ<br>ID<br>NO<br>HC: |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| C40M121 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWRQP<br>PGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS<br>SVTAADTAVYYCAKGFRFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL<br>APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF<br>PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK<br>KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT<br>PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK<br>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE<br>SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 128                    |
| C40M126 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWRQP<br>PGKGLEWIGNIYYRGDTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLS<br>SVTAADTAVYYCAKGFRFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL<br>APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF<br>PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK<br>KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT<br>PEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN<br>STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK<br>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE<br>SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF<br>SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 129                    |

Tabla 18.

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M67 | GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCA<br>GCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGC<br>GGCTTTACCTTTAGCGACTATGCGATGAACTGGGTGCGC<br>CAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGGGAT<br>CAAGAGCGGCGGTAGCTCCAAATATTATGCGGATAGCGT<br>GAAAGGCCGCTTTACCATTAGCCGCGATAACAGCAAAAA<br>CACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGA<br>TACCGCGGTGTATTATTGCGCGAAACACGTTGACTTTTAT<br>AGGGCCTTGGA CTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGAC<br>CGTGAGCAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC<br>CCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA<br>GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA<br>ACCGGTGACGGTGTGCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCA<br>GCGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG<br>GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA<br>GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC<br>ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC<br>CCAAATCTTG TGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCC<br>CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCT<br>TCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA<br>CCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC<br>GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC<br>GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA<br>GCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC<br>CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA<br>GTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGA<br>GAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC<br>ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGA<br>CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT<br>TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG<br>GGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTG<br>CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC<br>ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT<br>CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA<br>CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA | 140                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M66 | <p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAA<br/> ACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCG<br/> GCGGCACCTTTAGCAGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCC<br/> AGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATT<br/> ATTCCGATTTTGGCACCGCGAACTATGCGCAGAAATTC<br/> AGGGCCGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGC<br/> ACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGAT<br/> ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGTTCGGTATTCGGCG<br/> TGGTATAGGGACTCTTTGGACTATTGGGGCCAGGGCACC<br/> CTGGTGACAGTCTCGAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCG<br/> GTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG<br/> GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT<br/> CCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCC<br/> TGACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGT<br/> CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC<br/> CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG<br/> TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG<br/> TTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACC<br/> GTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT<br/> CCTCTTCCCCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA<br/> CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA<br/> GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG<br/> ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG<br/> GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC<br/> CTCACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br/> TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC<br/> ATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA<br/> GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA<br/> GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA<br/> AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA<br/> GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTC<br/> CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA<br/> AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br/> GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC<br/> CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 141                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M63 | <p> CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAA<br/> ACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCG<br/> GCGGCACCTTTAGCAGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCC<br/> AGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATT<br/> ATTCCGATTTTGGCACCGCGAACTATGCGCAGAAATTC<br/> AGGGCCGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGC<br/> ACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGAT<br/> ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGTAGGCCATCCGGCT<br/> TGGTGGCGTGATTGTTGGAATATTGGGGCCAGGGCACC<br/> CTGGTGACCGTGAGCAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATC<br/> GGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG<br/> GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT<br/> TCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCGTGAAGTCAAGGCGCC<br/> CTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG<br/> TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG<br/> CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC<br/> GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAA<br/> GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCAC<br/> CGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC<br/> TTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT<br/> CCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTG<br/> AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG<br/> GACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG<br/> GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG<br/> TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG<br/> AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC<br/> CCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCC<br/> GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG<br/> GAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTC<br/> AAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG<br/> AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCT<br/> CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC<br/> AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA<br/> CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA<br/> CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA<br/> A </p> | 142                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M62 | <p> CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAA<br/> ACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCG<br/> GCGGCACCTTTAGCAGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCC<br/> AGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATT<br/> ATTCCGATTTTTGGCACC GCGAACTATGCGCAGAAATTC<br/> AGGGCCGCGTGACCATTACCGCGGATGAAAGCACCAGC<br/> ACCGCGTATATGGAAGT GAGCAGCCTGCGCAGCGAAGAT<br/> ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGT TGCCAACGCTGCG<br/> TATTTAGGTCTGGCTTGACTATTGGGGCCAGGGCACC<br/> CTGGTGACCGTGAGCAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATC<br/> GGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG<br/> GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT<br/> TCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCC<br/> CTGACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG<br/> TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG<br/> CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC<br/> GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAA<br/> GTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC TACACATGCCAC<br/> CGTGCC CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTC<br/> TTCCTCTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT<br/> CCCGGACCCCTGAGGT CACATGCGTGGTGGTGGACGTG<br/> AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG<br/> GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG<br/> GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG<br/> TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG<br/> AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCC<br/> CCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCC<br/> GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG<br/> GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC<br/> AAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG<br/> AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT<br/> CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC<br/> AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA<br/> CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA<br/> CCTACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA<br/> A </p> | 143                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M59 | <p> CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAA<br/> ACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCG<br/> GCGGCACCTTCAGCTCCTACTGGATTAGCTGGGTGCGCC<br/> AGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCTACATT<br/> ATTCCGATCAGTGGCACTGCCCCGCTACGCGCAGAAATTT<br/> CAGGGCCGCGTGACCATTACCGCTGATGAAAGCACCAGC<br/> ACCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGAT<br/> ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGAACCAGGCTACAGT<br/> AGTGGCCTGAGCGTTGACTACTTTGATTACTGGGGCCAG<br/> GGCACCCCTGGTGACAGTCTCGAGTGCCTCCACCAAGGG<br/> CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCAC<br/> CTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG<br/> ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCAAG<br/> GCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTC<br/> CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG<br/> ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC<br/> TGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC<br/> AAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGAGCAAACTCACACAT<br/> GCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCG<br/> TCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCA<br/> TGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG<br/> ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT<br/> ACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG<br/> CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT<br/> CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG<br/> CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC<br/> AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA<br/> GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC<br/> GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC<br/> CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG<br/> TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGAC<br/> CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT<br/> CTACAGCAAGCTCACCGTGAGACAAGAGCAGGTGGCAGC<br/> AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC<br/> TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC<br/> CGGGTAAA </p> | 144                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M58 | <p>GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCA<br/> GCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGC<br/> GGCTTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGC<br/> CAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGCGAT<br/> CAGCGGCTCCGGTGGCTCCACATATTATGCGGATAGCGT<br/> GAAAGGCCGCTTTACCATTTACGAGATAACAGCAAAAAC<br/> ACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT<br/> ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGTCCAGCATACACT<br/> ATCGTTTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACA<br/> GTCTCGAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC<br/> CTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCGACAGC<br/> GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC<br/> GGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG<br/> GCGTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGAC<br/> TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA<br/> GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA<br/> AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCA<br/> AATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAG<br/> CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC<br/> CCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC<br/> CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA<br/> GACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG<br/> GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA<br/> GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCT<br/> CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG<br/> CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAA<br/> AACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br/> GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA<br/> AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT<br/> ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG<br/> CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG<br/> GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC<br/> GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC<br/> ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC<br/> GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 145                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M56 | <p>GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCA<br/> GCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGC<br/> GGCTTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGC<br/> CAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGCGAT<br/> CAGCGGCTCCGGTGGCTCCACATATTATGCGGATAGCGT<br/> GAAAGGCCGCTTTACCATTTACAGAGATAACAGCAAAAAC<br/> ACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT<br/> ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGTCCTGTTTATTCTC<br/> TGGTTTTTGACTIONTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACAG<br/> TCTCGAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC<br/> TGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG<br/> GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG<br/> GTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG<br/> CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACT<br/> CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG<br/> CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAA<br/> GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAA<br/> ATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGC<br/> ACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCC<br/> CCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCC<br/> TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG<br/> ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG<br/> AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG<br/> TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC<br/> CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC<br/> AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA<br/> ACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG<br/> GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA<br/> GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA<br/> TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC<br/> AGCCGGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG<br/> ACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCG<br/> TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT<br/> GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC<br/> AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA</p> | 146                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M55 | <p> CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAA<br/> ACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCG<br/> GCGGCACCTTCAGCAGCTATGCGATTAGCTGGGTGCGCC<br/> AGGCGCCGGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATT<br/> ATTCCGATTTTGGCACCGCTAACTACGCGCAGAAATTC<br/> AGGGCCGCGTGACCATTACCGCTGATGAAAGCACCAGCA<br/> CCGCGTATATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATA<br/> CCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGATGGTTATCGGCGGT<br/> ATGGCATCGGTCTTACGGTTTCGATTATTGGGGCCAGG<br/> GCACCCTGGTGACAGTCTCGAGTGCCTCCACCAAGGGC<br/> CCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACC<br/> TCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA<br/> CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCAAGG<br/> CGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCC<br/> TACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA<br/> CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT<br/> GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA<br/> AGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAGTCAACATG<br/> CCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT<br/> CAGTCTTCTCTTCCCCCACAACCCAAAGGACACCCTCAT<br/> GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGG<br/> ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT<br/> ACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG<br/> CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT<br/> CAGCGTCCTCACCGTCTTGACACCAGGACTGGCTGAATGG<br/> CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC<br/> AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCA<br/> GCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC<br/> GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC<br/> CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG<br/> TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAC<br/> CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT<br/> CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGC<br/> AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC<br/> TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTC<br/> CGGGTAAA </p> | 147                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M51 | <p>GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGGCGGCCTGGTGCA<br/> GCCGGGCGGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGCGAGC<br/> GGCTTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGC<br/> CAGGCGCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGAGCGCGAT<br/> CAGCGGCTCCGGTGGCTCCACATATTATGCGGATAGCGT<br/> GAAAGGCCGCTTTACCATTTCACGAGATAACAGCAAAAAC<br/> ACCCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGCGCGGAAGAT<br/> ACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGCGGCCAGTTTATTCT<br/> AGCGTTTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACA<br/> GTCTCGAGTGCCTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCC<br/> CTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC<br/> GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC<br/> GGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCG<br/> GCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC<br/> TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA<br/> GCTTGGGACACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA<br/> AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCA<br/> AATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAG<br/> CACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC<br/> CCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCC<br/> CTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA<br/> GACCTTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG<br/> GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA<br/> GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTACGCGTCCTCACCGT<br/> CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG<br/> CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAA<br/> AACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA<br/> GGTGACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA<br/> AGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT<br/> ATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG<br/> CAGCCGGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG<br/> GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC<br/> GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC<br/> ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC<br/> GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 148                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M18 | <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCA<br/> GCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCG<br/> GCTTCACCTTCAGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGAC<br/> AGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCATCATCA<br/> ACAACAACGTGGGCGGACCTACTACGCCGACAGCGTG<br/> AAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAAC<br/> ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGA<br/> CACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCGATTA<br/> CTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCA<br/> CCGTGACAGTGTCTATCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG<br/> TCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG<br/> GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC<br/> CCCGAACC GG TGACGGTGTCTGTGGA ACTCAGGCGCCCT<br/> GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC<br/> CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC<br/> CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT<br/> GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT<br/> TGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACC<br/> GTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT<br/> CCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC<br/> CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA<br/> GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG<br/> ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG<br/> GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC<br/> CTACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br/> TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC<br/> ATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGA<br/> GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA<br/> GATGACCAAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAA<br/> AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA<br/> GCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTC<br/> CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA<br/> AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br/> GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC<br/> CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 149                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M17 | <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGCGGAGGACTGGTGCA<br/> GCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCG<br/> GCTTCACCTTCAGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGAC<br/> AGGCCCTGGCAGAGGACTCGAGTGGGTGTCCACCATC<br/> AACAAAGCGCGGAGGACCTACTACGCCGACAGCGT<br/> GAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAA<br/> CACCTGTACCTGCACATGAACAGCCTGCGGGCCGAGG<br/> ACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCAAGT<br/> ACTACTACTATGCCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCA<br/> CCGTGACAGTGTCTATCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG<br/> TCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG<br/> GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC<br/> CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCT<br/> GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTC<br/> CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC<br/> CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT<br/> GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT<br/> TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACC<br/> GTGCCCAGCACCTGAAGTCTTGGGGGGGACCGTCAGTCTT<br/> CCTCTTCCCCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTC<br/> CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA<br/> GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG<br/> ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG<br/> GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC<br/> CTCACCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br/> TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC<br/> ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA<br/> GAACACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA<br/> GATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA<br/> AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA<br/> GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC<br/> CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA<br/> AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br/> GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC<br/> CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 150                           |

(Continuación)

| mAb    | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M12 | <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGCGGAGGACTGGTGCA<br/> GCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCG<br/> GCTTCACCTTCGGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGAC<br/> AGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGATC<br/> AGCGACAGCGGCGGCAGAACCTACTACGCCGACAGCGT<br/> GAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACTACAGCAAGA<br/> ACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAG<br/> GACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCGAT<br/> TACTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACC<br/> ACCGTGACAGTGTCTATCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCG<br/> GTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG<br/> GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT<br/> CCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCC<br/> TGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGT<br/> CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC<br/> CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG<br/> TGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG<br/> TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACC<br/> GTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT<br/> CCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC<br/> CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA<br/> GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG<br/> ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG<br/> GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC<br/> CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br/> TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCC<br/> ATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA<br/> GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA<br/> GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA<br/> AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA<br/> GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTC<br/> CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA<br/> AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br/> GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC<br/> CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 151                           |

(Continuación)

| mAb   | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M9 | <p> CAGCTCCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTGGTCAAG<br/> CCCAGCGAGATCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGC<br/> GGCAGCATCAGCAGCAGCTCTTACTACTGGGGCTGGATC<br/> CGGCAGCCTCCCGGCAAGGGACTGGAATGGATCGGCAA<br/> CATCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAGCCT<br/> GAAGTCCAGAGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAA<br/> CCAGTTCTCCCTGAAGCTGAACAGCGTGACAGCCGCCGA<br/> CACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGGCTTCAGATTCTGA<br/> TTACTGGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCTATCTGC<br/> CTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTC<br/> CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCGACAGCGGCCCTGGGCT<br/> GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGT<br/> CGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACC<br/> TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA<br/> GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC<br/> CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC<br/> ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC<br/> AAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTC<br/> CTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAAAACCC<br/> AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA<br/> TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT<br/> CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA<br/> TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCA<br/> CGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGG<br/> ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCA<br/> ACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA<br/> AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC<br/> CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT<br/> CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA<br/> CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA<br/> ACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG<br/> GCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA<br/> GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA<br/> TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC<br/> TCTCCCTGTCTCCGGGTAAA </p> | 152                           |

(Continuación)

| mAb     | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M102 | <p>GAGGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCA<br/> GCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCG<br/> GCTTCACCTTCAGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGAC<br/> AGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCATCATCA<br/> ACAACAACGTGGGCGGACCTACTACGCCGACAGCGTG<br/> AAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAAC<br/> ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGA<br/> CACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCGATTA<br/> CTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCA<br/> CCGTGACAGTGTCTATCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG<br/> TCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG<br/> GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC<br/> CCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCT<br/> GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC<br/> CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC<br/> CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT<br/> GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT<br/> TGAGCCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACC<br/> GTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT<br/> CCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC<br/> CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA<br/> GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG<br/> ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG<br/> GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC<br/> CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br/> TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC<br/> ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA<br/> GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA<br/> GATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA<br/> AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA<br/> GCAATGGGCAGCCGGGAGAACAACATAAGACCACGCCTC<br/> CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA<br/> AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br/> GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC<br/> CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 149                           |

(Continuación)

| mAb     | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M103 | <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAACTCTGGCGGAGGACTGGTGCA<br/> GCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCG<br/> GCTTCACCTTCAGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGAC<br/> AGGCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCATCATCA<br/> ACAACAACGTGGGCGGACCTACTACGCCGACAGCGTG<br/> AAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAAC<br/> ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGA<br/> CACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCGATTA<br/> CTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCA<br/> CCGTGACAGTGTCTATCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG<br/> TCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG<br/> GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC<br/> CCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCT<br/> GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTC<br/> CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC<br/> CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT<br/> GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT<br/> TGAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACC<br/> GTGCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTT<br/> CCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC<br/> CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA<br/> GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG<br/> ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG<br/> GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC<br/> CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br/> TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCC<br/> ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA<br/> GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA<br/> GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA<br/> AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA<br/> GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTC<br/> CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA<br/> AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br/> GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC<br/> CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 149                           |

(Continuación)

| mAb     | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M104 | <p>GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGAGGACTGGTGCA<br/> GCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCG<br/> GCTTCACCTTCAGCAGCTACGCTATGAGCTGGGTCCGAC<br/> AGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGTCCATCATCA<br/> ACAACAACGTGGGCGCGACCTACTACGCCGACAGCGTG<br/> AAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAAC<br/> ACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGA<br/> CACCGCCGTGTACTATTGTGCCAAAGAGGGCGGCGATTA<br/> CTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCA<br/> CCGTGACAGTGTCTATCTGCCTCCACCAAGGGCCCCATCGG<br/> TCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG<br/> GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC<br/> CCCGAACC GG TGACGGTGTCTGTGGA ACTCAGGCGCCCT<br/> GACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTC<br/> CTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC<br/> CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT<br/> GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT<br/> TGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACC<br/> GTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT<br/> CCTCTTCCCCC CAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTC<br/> CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA<br/> GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG<br/> ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG<br/> GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC<br/> CTCACCGTCTTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG<br/> TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC<br/> ATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGA<br/> GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA<br/> GATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAA<br/> AGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA<br/> GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTC<br/> CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA<br/> AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC<br/> GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC<br/> CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 149                           |

(Continuación)

| mAb     | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M105 | <p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCGGCCTGGTGAA<br/>         GCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCG<br/>         GCGGCAGCATCAGCAGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGG<br/>         ATCCGGCAGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGG<br/>         CAACATCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAG<br/>         CCTGAAGAGCCGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCA<br/>         AGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCC<br/>         GCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCG<br/>         GTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGA<br/>         GCAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG<br/>         GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC<br/>         CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT<br/>         GACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG<br/>         TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCT<br/>         ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT<br/>         TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC<br/>         CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAAT<br/>         CTTGTGACAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCAC<br/>         CTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC<br/>         CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG<br/>         AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC<br/>         CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGG<br/>         GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA<br/>         CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT<br/>         GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA<br/>         GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAC<br/>         CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT<br/>         GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA<br/>         CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC<br/>         CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC<br/>         CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT<br/>         CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG<br/>         ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT<br/>         CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA<br/>         AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 153                           |

(Continuación)

| mAb     | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M121 | <p>CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAA<br/>         GCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCG<br/>         GCGGCAGCATCAGCAGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGG<br/>         ATCCGGCAGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGG<br/>         CAACATCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAG<br/>         CCTGAAGAGCCGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCA<br/>         AGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCC<br/>         GCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGGCTTCCG<br/>         GTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGA<br/>         GCAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG<br/>         GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCGACAGCGGC<br/>         CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT<br/>         GACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG<br/>         TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCT<br/>         ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT<br/>         TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC<br/>         CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAAT<br/>         CTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCAC<br/>         CTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC<br/>         CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG<br/>         AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC<br/>         CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAG<br/>         GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA<br/>         CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTACCGTCCT<br/>         GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA<br/>         GGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAC<br/>         CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT<br/>         GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA<br/>         CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC<br/>         CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC<br/>         CGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT<br/>         CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG<br/>         ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT<br/>         CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA<br/>         AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA</p> | 154                           |

(Continuación)

| mAb     | ADN HC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | HC<br>ADN<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C40M126 | <p> CAGCTGCAGCTGCAGGAGAGCGGGCCCCGGCCTGGTGAA<br/> GCCCAGCGAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCGTGAGCG<br/> GCGGCAGCATCAGCAGCAGCAGCTACTACTGGGGCTGG<br/> ATCCGGCAGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGG<br/> CAACATCTACTACCGGGGCGACACCTACTACAGCCCCAG<br/> CCTGAAGAGCCGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCA<br/> AGAACCAGTTCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACCGCC<br/> GCCGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGGCTTCCG<br/> GTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGA<br/> GCAGCGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTG<br/> GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC<br/> CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT<br/> GACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG<br/> TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCT<br/> ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT<br/> TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC<br/> CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAAT<br/> CTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCACGAC<br/> CTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC<br/> CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG<br/> AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGGAGCACGAAGAC<br/> CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG<br/> GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA<br/> CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCT<br/> GCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA<br/> GGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAAC<br/> CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT<br/> GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA<br/> CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC<br/> CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC<br/> CGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT<br/> CCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG<br/> ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT<br/> CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA<br/> AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA </p> | 155                           |

Tabla 19.

| mAb    | Aminoácido LC                                                                                                                                                                                                                                      | LC<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| C40M67 | EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVKNSSLAWYQQKP<br>GQAPRLIIYTASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF<br>AVYYCQQSSAPPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL<br>KSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE<br>QDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK<br>SFNRGEC     | 130                    |
| C40M66 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWY<br>QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGSGTDFTLTISL<br>QAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP<br>SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQ<br>ESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS<br>SPVTKSFNRGEC | 131                    |
| C40M63 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWY<br>QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGSGTDFTLTISL<br>QAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP<br>SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQ<br>ESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS<br>SPVTKSFNRGEC | 131                    |
| C40M62 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWY<br>QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGSGTDFTLTISL<br>QAEDVAVYYCQQYYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP<br>SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQ<br>ESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS<br>SPVTKSFNRGEC | 131                    |
| C40M59 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK<br>APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT<br>YYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS<br>GTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD<br>SKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF<br>NRGEC        | 132                    |
| C40M58 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK<br>APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT<br>YYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS<br>GTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD<br>SKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF<br>NRGEC        | 132                    |

(Continuación)

| mAb    | Aminoácido LC                                                                                                                                                                                                                           | LC<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| C40M56 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSISSYLNWYQQKPGK<br>APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT<br>YYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS<br>GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD<br>SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF<br>NRGEC | 132                    |
| C40M55 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSISSYLNWYQQKPGK<br>APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT<br>YYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS<br>GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD<br>SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF<br>NRGEC | 132                    |
| C40M51 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQSISSYLNWYQQKPGK<br>APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT<br>YYCQQSYSTPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS<br>GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD<br>SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF<br>NRGEC | 132                    |
| C40M18 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYVCWYQQKPGQ<br>SPVVVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA<br>YYYCQAWWSSTVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE<br>LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK<br>QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA<br>PTECS | 133                    |
| C40M17 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQ<br>SPVLVIYQDSRRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA<br>DYYCQAWASSTVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE<br>LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK<br>QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA<br>PTECS | 134                    |
| C40M12 | DYYCQVWDSSTVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE<br>LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK<br>QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA<br>PTECS<br>SYELTQPPSVSVSPGQTASIICSGDKLGDKYVCWYQQKPGQ<br>SPVVVIYHDNKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA | 135                    |

(Continuación)

| mAb     | Aminoácido LC                                                                                                                                                                                                                               | LC<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| C40M9   | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ<br>HPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQ<br>AEDEADYYCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF<br>PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE<br>TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST<br>VEKTVAPTECS | 136                    |
| C40M102 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDYVCWYQQKPGQ<br>SPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA<br>DYYCQAWWSSTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE<br>LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSK<br>QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP<br>TECS    | 137                    |
| C40M103 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDYVSWYQQKPGQ<br>SPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA<br>DYYCQAWWSSTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE<br>LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSK<br>QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP<br>TECS    | 138                    |
| C40M104 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDYVSWYQQKPGQ<br>SPVVVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEA<br>YYCQAWWSSTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEE<br>LQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSK<br>QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP<br>TECS     | 139                    |
| C40M105 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ<br>HPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQ<br>AEDEADYYCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF<br>PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE<br>TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST<br>VEKTVAPTECS | 136                    |
| C40M121 | QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ<br>HPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQ<br>AEDEADYYCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF<br>PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE<br>TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST<br>VEKTVAPTECS | 136                    |

(Continuación)

|    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |
|----|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 5  | mAb     | Aminoácido LC                                                                                                                                                                                                                                                                                        | LC<br>SEQ<br>ID<br>NO: |
| 10 | C40M126 | <p>QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQ<br/>         HPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQ<br/>         AEDEADYYCSSYAGSNNLVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF<br/>         PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSSPVKAGVE<br/>         TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST<br/>         VEKTVAPTECS</p> | 136                    |

Tabla 20.

|    |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                      |
|----|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 20 | mAb    | ADN LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | LC ADN SEQ<br>ID NO: |
| 25 | C40M67 | <p>GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGGCACCCTGAGCCTGA<br/>         GCCCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCC<br/>         AGAGCGTTAAAAATAGCAGTCTGGCGTGGTATCAGCAGAAA<br/>         CCGGGCCAGGCGCCGCGCCTGCTGATTTATACTGCGAGCA<br/>         GCCGCGCGACCGGCATTCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCG<br/>         GCAGCGGCACCGATTTTACCCTGACCATTAGCCGCCTGGA<br/>         ACCGGAAGATTTTGCAGGTGATTATTGCCAGCAGTCCTCCG<br/>         CACCTCCGTGGACTTTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAAT<br/>         TAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGC<br/>         CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG<br/>         TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA<br/>         GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAG<br/>         GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACA<br/>         GCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA<br/>         GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC<br/>         CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT<br/>         GT</p>                   | 156                  |
| 50 | C40M66 | <p>GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGA<br/>         GCCTGGGCGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCC<br/>         AGAGCGTGCTGTACAGCAGCAACAACAAGAACTACCTGGC<br/>         CTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTG<br/>         ATCTACTGGGCCAGCACCCGGGAGAGCGGCGTGCCCGAC<br/>         CGGTTACAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTG<br/>         ACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACT<br/>         ACTGCCAGCAGTACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCA<br/>         GGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGGACCGTGGCCGCCCC<br/>         CAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG<br/>         AGCGGAACCGCAAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTCT<br/>         ACCCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACG<br/>         CCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGC<br/>         AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCT<br/>         GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC<br/>         GCTTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTG<br/>         ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC</p> | 157                  |

(Continuación)

| mAb    | ADN LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | LC ADN<br>SEQ ID<br>NO: |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| C40M63 | <p>GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGA<br/> GCCTGGGCGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCC<br/> AGAGCGTGCTGTACAGCAGCAACAACAAGAACTACCTGGC<br/> CTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTG<br/> ATCTACTGGGCCAGCACCCGGGAGAGCGGCGTGCCCGAC<br/> CGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTG<br/> ACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACT<br/> ACTGCCAGCAGTACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCA<br/> GGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGGACCGTGCGCGCCCC<br/> CAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG<br/> AGCGGAACCGCAAGCGTGCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCT<br/> ACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACG<br/> CCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGC<br/> AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTT<br/> GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC<br/> GCTTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTG<br/> ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC</p> | 157                     |
| C40M62 | <p>GACATCGTGATGACCCAGAGCCCCGACAGCCTGGCCGTGA<br/> GCCTGGGCGAGCGGGCCACCATCAACTGCAAGAGCAGCC<br/> AGAGCGTGCTGTACAGCAGCAACAACAAGAACTACCTGGC<br/> CTGGTACCAGCAGAAGCCCCGGCCAGCCCCCAAGCTGCTG<br/> ATCTACTGGGCCAGCACCCGGGAGAGCGGCGTGCCCGAC<br/> CGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTG<br/> ACCATCAGCAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTGTACT<br/> ACTGCCAGCAGTACTACAGCACCCCCCTGACCTTCGGCCA<br/> GGGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGGACCGTGCGCGCCCC<br/> CAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG<br/> AGCGGAACCGCAAGCGTGCTGTGCCTGCTGAACAACCTTCT<br/> ACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACG<br/> CCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGC<br/> AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTT<br/> GACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC<br/> GCTTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTG<br/> ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC</p> | 157                     |

(Continuación)

| mAb    | ADN LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | LC ADN<br>SEQ ID<br>NO: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| C40M59 | <p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA<br/>GCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCC<br/>AGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC<br/>CGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGC<br/>CTGCAGAGCGGCGTGCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGGC<br/>AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC<br/>CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAG<br/>CACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br/>AAGCGGACCGTGCGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC<br/>CCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCAAGCGTGG<br/>TGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGT<br/>GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG<br/>CCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC<br/>CTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC<br/>TACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGAGGTGACCCACC<br/>AGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG<br/>GCGAGTGC</p> | 158                     |
| C40M58 | <p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA<br/>GCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCC<br/>AGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC<br/>CGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGC<br/>CTGCAGAGCGGCGTGCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGGC<br/>AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC<br/>CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAG<br/>CACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br/>AAGCGGACCGTGCGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC<br/>CCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCAAGCGTGG<br/>TGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGT<br/>GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG<br/>CCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC<br/>CTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC<br/>TACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGAGGTGACCCACC<br/>AGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG<br/>GCGAGTGC</p> | 158                     |

(Continuación)

| mAb    | ADN LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | LC ADN<br>SEQ ID<br>NO: |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| C40M56 | <p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA<br/>GCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCC<br/>AGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC<br/>CGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGC<br/>CTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGGC<br/>AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC<br/>CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAG<br/>CACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br/>AAGCGGACCGTGCGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC<br/>CCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCAAGCGTGG<br/>TGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGT<br/>GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG<br/>CCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC<br/>CTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC<br/>TACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGAGGTGACCCACC<br/>AGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG<br/>GCGAGTGC</p> | 158                     |
| C40M55 | <p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA<br/>GCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCC<br/>AGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC<br/>CGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGC<br/>CTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGGC<br/>AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC<br/>CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAG<br/>CACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br/>AAGCGGACCGTGCGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC<br/>CCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCAAGCGTGG<br/>TGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGT<br/>GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAG<br/>CCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC<br/>CTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC<br/>TACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGAGGTGACCCACC<br/>AGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG<br/>GCGAGTGC</p> | 158                     |

(Continuación)

| mAb    | ADN LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | LC ADN<br>SEQ ID<br>NO: |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| C40M51 | <p>GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCCA<br/>GCGTGGGCGACCGGGTGACCATCACCTGCCGGGCCAGCC<br/>AGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCC<br/>CGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAGC<br/>CTGCAGAGCGGCGTGCCAGCCGGTTCAGCGGCAGCGGC<br/>AGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC<br/>CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGAGCTACAG<br/>CACCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAGATC<br/>AAGCGGACCGTGCGCCGCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC<br/>CCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACCGCAAGCGTGG<br/>TGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGT<br/>GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCCAACAG<br/>CCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC<br/>CTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGAC<br/>TACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGAGGTGACCCACC<br/>AGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG<br/>GCGAGTGC</p> | 158                     |
| C40M18 | <p>TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCC<br/>TGGCCAGACCGCCAGCATCACCTGTAGCGGCGACAAGCTG<br/>GGCGACAAATACGTGTGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCC<br/>AGAGCCCCGTGGTGGTCATCTACCAGGACAGCAAGAGGCC<br/>CAGCGGCATCCCCGAGAGATTCAGCGGCAGCAACAGCGG<br/>CAATACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br/>GACGAGGCCTACTACTACTGCCAGGCTTGGGTGTCCAGCA<br/>CCGTGGTGTGTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGG<br/>GTCAGCCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCC<br/>CTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTG<br/>TGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGG<br/>CCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGG<br/>AGACCACCACACCCTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGC<br/>GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAG<br/>TCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGA<br/>GCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA</p>             | 159                     |

(Continuación)

| mAb    | ADN LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | LC ADN<br>SEQ ID<br>NO: |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| C40M17 | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCC<br>TGGCCAGACCGCCAGCATCACCTGTAGCGGCGACAAGCTG<br>GGCGATAAGTACGCCTGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCC<br>AGAGCCCCGTGCTGGTCATCTACCAGGACAGCAGAAGGCC<br>CAGCGGCATCCCCGAGAGATTACGCGGCAGCAACAGCGG<br>CAATACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCGATTACTATTGTCAGGCCTGGGCCAGCAGCA<br>CCGTGGTGTGTTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTGCTGGG<br>TCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCC<br>TCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGT<br>GTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGC<br>CTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGA<br>GACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCG<br>GCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGT<br>CCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAG<br>CACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA | 160                     |
| C40M12 | TCCTACGAGCTGACCCAGCCTCCCTCCGTGTCTGTGTCTCC<br>TGGCCAGACCGCCAGCATCATCTGCAGCGGCGACAAGCTG<br>GGCGACAAATACGTGTGCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCC<br>AGAGCCCCGTGGTGGTCATCTACCACGACAACAAGAGGCC<br>CAGCGGCATCCCCGAGAGATTACGCGGCAGCAACAGCGG<br>CAATACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCATG<br>GACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGTCTGGGACAGCAGCA<br>CCGTGGTGTGTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGG<br>GTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCC<br>CTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTG<br>TGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGG<br>CCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGG<br>AGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGC<br>GGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAG<br>TCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGA<br>GCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA | 161                     |

(Continuación)

| mAb     | ADN LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | LC ADN<br>SEQ ID<br>NO: |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| C40M9   | <p> CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTC<br/> CTGGCCAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTC<br/> CGACGTGGGCGGCTACAACCTACGTGTCCTGGTATCAGCAG<br/> CACCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGT<br/> CCAAGCGGCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTCAGCGGCA<br/> GCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACT<br/> GCAGGCCGAGGACGAGGCGGACTACTACTGTAGCAGCTAC<br/> GCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAG<br/> CTGACCGTGCTGGGTGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTC<br/> CTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG<br/> GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG<br/> CCGTGACAGTGCCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAA<br/> GGCGGGAGTGAGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAAC<br/> AACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTG<br/> AGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCAC<br/> GCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACA<br/> GAATGTTCA </p> | 162                     |
| C40M102 | <p> AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGC<br/> CCCGGCCAGACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAG<br/> CTGGGCGACAAGTACGTGTGCTGGTACCAGCAGAAGCCCG<br/> GCCAGAGCCCCGTGCTGGTGATCTACCAGGACAGCAAGCG<br/> GCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTTCAGCGGCAGCAACAG<br/> CGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGC<br/> CATGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGCCTGGGTGAGC<br/> AGCACCGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTG<br/> CTGGGTGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCCTCTGTTCC<br/> CGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACT<br/> GGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACA<br/> GTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGA<br/> GTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTA<br/> CGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGG<br/> AAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAG<br/> GGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTC<br/> A </p>             | 163                     |

(Continuación)

| mAb     | ADN LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | LC ADN<br>SEQ ID<br>NO: |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| C40M103 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGC<br>CCCGGCCAGACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAG<br>CTGGGCGACAAGTACGTGAGCTGGTACCAGCAGAAGCCCG<br>GCCAGAGCCCCGTGCTGGTGATCTACCAGGACAGCAAGCG<br>GCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTACGCGGCAGCAACAG<br>CGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGC<br>CATGGACGAGGCCGACTACTACTGCCAGGCCTGGGTGAGC<br>AGCACCGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTG<br>CTGGGTGAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACCTCTGTTCC<br>CGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACT<br>GGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACA<br>GTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGA<br>GTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTA<br>CGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGG<br>AAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAG<br>GGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTC<br>A  | 164                     |
| C40M104 | AGCTACGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGAGCGTGAGC<br>CCCGGCCAGACCGCCAGCATCACCTGCAGCGGCGACAAG<br>CTGGGCGACAAGTACGTGAGCTGGTACCAGCAGAAGCCCG<br>GCCAGAGCCCCGTGGTGGTGATCTACCAGGACAGCAAGCG<br>GCCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTACGCGGCAGCAACAG<br>CGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGC<br>CATGGACGAGGCCCTACTACTACTGCCAGGCCTGGGTGAGC<br>AGCACCGTGGTGTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGACCGTG<br>CTGGGTGAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACCTCTGTTCC<br>CGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACT<br>GGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACA<br>GTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGA<br>GTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTA<br>CGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGG<br>AAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAG<br>GGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTC<br>A | 165                     |

(Continuación)

| mAb     | ADN LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | LC ADN<br>SEQ ID<br>NO: |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| C40M105 | <p> CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTC<br/> CTGGCCAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTC<br/> CGACGTGGGCGGCTACAACCTACGTGTCCTGGTATCAGCAG<br/> CACCCCGGCAAGGCCCCCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGT<br/> CCAAGCGGCCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTCAGCGGCA<br/> GCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACT<br/> GCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCAGCTAC<br/> GCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAG<br/> CTGACCGTGCTGGGTGAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCA<br/> CTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG<br/> GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG<br/> CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAA<br/> GGCGGGAGTGGAGACCACACACCCTCCAAACAAAGCAAC<br/> AACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTG<br/> AGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCAC<br/> GCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACA<br/> GAATGTTCA </p> | 162                     |
| C40M121 | <p> CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTC<br/> CTGGCCAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTC<br/> CGACGTGGGCGGCTACAACCTACGTGTCCTGGTATCAGCAG<br/> CACCCCGGCAAGGCCCCCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGT<br/> CCAAGCGGCCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTCAGCGGCA<br/> GCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACT<br/> GCAGGCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTAGCAGCTAC<br/> GCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTTCGGCGGAGGCACCAAG<br/> CTGACCGTGCTGGGTGAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCA<br/> CTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG<br/> GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAG<br/> CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAA<br/> GGCGGGAGTGGAGACCACACACCCTCCAAACAAAGCAAC<br/> AACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTG<br/> AGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCAC<br/> GCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACA<br/> GAATGTTCA </p> | 162                     |

(Continuación)

| mAb     | ADN LC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | LC ADN<br>SEQ ID<br>NO: |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| C40M126 | CAGTCTGCCCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCTCTC<br>CTGGCCAGAGCGTGACCATCAGCTGTACCGGCACCAGCTC<br>CGACGTGGGCGGCTACAACCTACGTGTCCTGGTATCAGCAG<br>CACCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGATGATCTACGAGGTGT<br>CCAAGCGGCCAGCGGCGTGCCAGATAGATTCAGCGGCA<br>GCAAGAGCGGCAACACCGCCAGCCTGACAGTGTCTGGACT<br>GCAGGCCGAGGACGAGGCGGACTACTACTGTAGCAGCTAC<br>GCCGGCAGCAACAACCTGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAG<br>CTGACCGTGCTGGGTGAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCA<br>CTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG<br>GCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGAAGTCTACCCGGGAG<br>CCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAA<br>GGCGGGAGTGGAGACCACACCCCTCCAAACAAAGCAAC<br>AACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTG<br>AGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTAC<br>GCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACA<br>GAATGTTCA | 162                     |

[0451] Los marcos de anticuerpos se compararon con las secuencias de genes de la línea germinal más cercanas para identificar posibles riesgos de inmunogenicidad. C40M18, C40M17, C40M12 y C40M9 mAb VH y/o VL tenían mutaciones en comparación con las secuencias de línea germinal más cercanas. La **Tabla 20** muestra los marcos de anticuerpos y el número de mutaciones.

**Tabla 21.**

| mAb     | Marco de cadena pesada más cercano | Nº de mutaciones en VH | Marco de cadena ligera más cercano | Nº de mutaciones en VL |
|---------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|
| C40M67  | IGHV3-23*03                        | 0                      | IGKV3-20*01                        | N/A                    |
| C40M66  | IGHV1-69*01                        | 0                      | IGKV4-1*01                         | 0                      |
| C40M63  | IGHV1-69*01                        | 0                      | IGKV4-1*01                         | 0                      |
| C40M62  | IGHV1-69*01                        | 0                      | IGKV4-1*01                         | 0                      |
| C40M59  | IGHV1-69*01                        | 0                      | IGKV1-39*01                        | 0                      |
| C40M58  | IGHV3-23*01                        | 0                      | IGKV1-39*01                        | 0                      |
| C40M56  | IGHV3-23*01                        | 0                      | IGKV1-39*01                        | 0                      |
| C40M55  | IGHV1-69*01                        | 0                      | IGKV1-39*01                        | 0                      |
| C40M51  | IGHV3-23*01                        | 0                      | IGKV1-39*01                        | 0                      |
| C40M18  | IGHV3-23*04                        | 0                      | IGLV3-1*01                         | 3                      |
| C40M17  | IGHV3-23*04                        | 2                      | IGLV3-1*01                         | 0                      |
| C40M12  | IGHV3-23*04                        | 1                      | IGLV3-1*01                         | 2                      |
| C40M9   | IGHV4-39*01                        | 3                      | IGLV2-8*01                         | 0                      |
| C40M102 | IGHV3-23*04                        | 0                      | IGLV3-1*01                         | 1                      |
| C40M103 | IGHV3-23*04                        | 0                      | IGLV3-1*01                         | 0                      |
| C40M104 | IGHV3-23*04                        | 0                      | IGLV3-1*01                         | 2                      |
| C40M105 | IGHV4-39*01                        | 0                      | IGLV2-8*01                         | 0                      |
| C40M121 | IGHV4-39*01                        | 1                      | IGLV2-8*01                         | 0                      |

**[0452] Secuencias marco:**

IGHV3-23\*03 (SEQ ID NO: 79) &gt;IGHV3-23\*03

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSVIYSGGSSTYYADSVKGR  
FTISRDNSTNTLYLQMNSLRADTAVYYCAK

IGHV1-69\*01 (SEQ ID NO: 80) &gt;IGHV1-69\*01

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGR  
VTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR

IGHV3-23\*01 (SEQ ID NO: 81) >IGHV3-23\*01

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGR  
FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK

IGHV3-23\*04 (SEQ ID NO: 82) >IGHV3-23\*04

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGR  
FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK

IGHV4-39\*01 (SEQ ID NO: 73) >IGHV4-39\*01

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWI RQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKS  
RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR

IGKV3-20\*01 (SEQ ID NO: 74)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG  
SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP

IGKV4-1\*01 (SEQ ID NO: 84) >IGKV4-1\*01

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGPDR  
FSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTP

IGKV1-39\*01 (SEQ ID NO: 85) >IGKV1-39\*01

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS  
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP

IGLV3-1\*01 (SEQ ID NO: 86) IGLV3-1\*01

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSG  
NTATLTISGTQAMDEADYYCAWDSST

IGLV2-8\*01 (SEQ ID NO: 87) >IGLV2-8\*01

QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGVPDRFSGS  
KSGNTASLTVSGLQAEDADYYCASYAGSNNF

#### Ejemplo 6. Optimización de anticuerpos CD40 agonistas

[0453] El VH de C40M9 (C40H43; SEQ ID NO: 60) tenía tres aminoácidos en la región flanqueante que difería de la secuencia de la línea germinal humana más cercana de IGHV4-39 (SEQ ID NO: 73). En la **Figura 3** se muestra la alineación de los residuos 1-98 de C40H43 en comparación con IGHV4-39.

[0454] IGHV4-39 **SEQ ID NO: 73:**

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWI RQPPGKLEWIGSIYYSG  
STYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR

[0455] Se hicieron variantes de C40H43 para mutar las posiciones que difieren de las secuencias de la línea germinal individualmente o en combinación. Las cadenas VH resultantes se combinaron con la cadena VL parental BCML12 y los anticuerpos resultantes se analizaron en ensayos funcionales y de unión.

[0456] El VL de C40M18 (C40L64; SEQ ID NO: 66) tenía dos aminoácidos en la región flanqueante que diferían de la secuencia de la línea germinal humana más cercana de IGLV3-1 (SEQ ID NO: 86). La alineación de C40M18 VL en comparación con IGLV3-1 se muestra en la Figura 4.

[0457] IGLV3-1 (SEQ ID NO: 86)

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGI  
PERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSST

- 5 **[0458]** Se hicieron variantes de C40L64 para mutar las posiciones que difieren de las secuencias de la línea germinal individualmente o en combinación. Además, una cisteína residía en CDR1 de C40L64 que estaba mutada. Las cadenas VL variantes resultantes fueron combinado con la cadena VH parental C40H48 y los anticuerpos resultantes se ensayaron en ensayos de unión y funcionales.
- 10 **[0459]** La Tabla 22 muestra los anticuerpos variantes generados. Los anticuerpos C40M103 y C40M104 con cadena C40L64 con cisteína mutada en LCDR1 tienen la secuencia LCDR1 de SGDKLGDKYVS (**SEQ ID NO: 31**) y otras CDR como en VH y VL parentales. Todas las variantes de anticuerpos generadas se clonaron como IgG1.

Tabla 22.

| mAb                             | VH     | VH SEQ ID NO: | Nº sustituciones de VH * | VL     | VLSEQ NO: | ID | Nº sustituciones de VL * |
|---------------------------------|--------|---------------|--------------------------|--------|-----------|----|--------------------------|
| C40M102                         | C40H48 | 57            | 0                        | C40L70 | 70        |    | 2                        |
| C40M103                         | C40H48 | 57            | 0                        | C40L69 | 71        |    | 3                        |
| C40M104                         | C40H48 | 57            | 0                        | C40L68 | 72        |    | 1                        |
| C40M105                         | C40H52 | 61            | 3                        | BCML12 | 69        |    | 0                        |
| C40M121                         | C40H53 | 62            | 2                        | BCML12 | 69        |    | 0                        |
| * en comparación con los padres |        |               |                          |        |           |    |                          |

- 15 **[0460]** Se analizó la unión de los anticuerpos resultantes a CD40 y en ensayos funcionales para evaluar el efecto, si lo hubo, de las sustituciones que se realizaron. La Tabla 23 muestra los valores de CE<sub>50</sub> para la unión de los mAbs a CD40 en células B, células CD o en células HEK-Blue™ CD40L. Los mAbs C40M102, C40M103 y C40M104 retuvieron una
- 20 unión comparable a la del C40M18 original. C40M105 tenía una unión reducida en comparación con el C40M9 original.

Tabla 23.

| Anticuerpo                                      | CE <sub>50</sub> (mg/ml) |                   |            |
|-------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|------------|
|                                                 | HEK-Blue™ CD40L          | Células B humanas | CD humanas |
| C40M102                                         | 0,1621                   | 0,15930           | 0,4379     |
| C40M103                                         | 0,1122                   | 0,07502           | 0,1430     |
| C40M104                                         | 0,1775                   | 0,10960           | 0,2526     |
| C40M105                                         | 2,1610                   | 6,64800           | 5,7650     |
| C40M9                                           | 0,1433                   | 0,06091           | 0,1522     |
| C40M18                                          | 0,1499                   | 0,11000           | 0,2674     |
| C40M9*                                          | 0,6146                   | 0,01910           | 0,04620    |
| C49M121*                                        | 0,464                    | 0,02283           | 0,05720    |
| * Los resultados son de un experimento separado |                          |                   |            |

- 25 **[0461]** Se analizó la actividad agonista de los anticuerpos en células HEK-Blue™ CD40L y en células B primarias. La **Tabla 24** muestra los valores de CE<sub>50</sub> para los anticuerpos en los ensayos. C40M102, C40M103 y C40M104 tenían una potencia similar en la activación de células B en comparación con el mAb C40M18 original. C40M105 tenía una actividad
- 30 reducida en comparación con el C40M9 original.

Tabla 24.

| Anticuerpo                                      | Ensayo (CE <sub>50</sub> ) (ug/ml) |                    |                          |
|-------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------------|
|                                                 | HEK-Blue™ CD40L                    | CD humana (HLA-DR) | Células B humanas (CD83) |
| C40M102                                         | 0,07515                            | 0,3667             | 0,02388                  |
| C40M103                                         | 0,002742                           | 0,3875             | 0,004790                 |
| C40M104                                         | 0,03078                            | 0,1655             | 0,01671                  |
| C40M105                                         | 0,01733                            | 2,972              | 0,002819                 |
| C40M9                                           | 0,01376                            | 0,1178             | 0,0007661                |
| C40M18                                          | 0,06962                            | 0,1662             | 0,02262                  |
| C40M9*                                          | 0,006210                           | 0,01671            | 0,0001452                |
| C40M121*                                        | 0,006332                           | 0,01852            | 0,0003343                |
| * Los resultados son de un experimento separado |                                    |                    |                          |

**Ejemplo 7. Los anticuerpos anti-CD40 agonistas se unen con alta afinidad al CD40 humano**

**[0462]** Las mediciones de afinidad se realizaron usando resonancia de plasmón superficial (SPR) usando un sistema ProteOn XPR36 (BioRad). Se preparó una superficie de biosensor acoplado IgG Fc anti-humana (Jackson cat#109-005-098) a la superficie de la capa de polímero de alginato modificado de un chip GLC (BioRad, Cat#176-5011) utilizando las instrucciones del fabricante para el acoplamiento de amina química. Se inmovilizaron aproximadamente 5000 RU (unidades de respuesta) de mAb. Los experimentos cinéticos se realizaron a 25°C en tampón de funcionamiento (DPBS+0,01% P20+100 µg/ml BSA). Para realizar experimentos cinéticos, se capturaron 200 RU de mAbs seguidos de inyecciones de analitos (humano o cyno CD40) a 5 concentraciones (en una dilución en serie de 4 veces). La fase de asociación se controló durante 3 minutos a 50 µl/min, seguida de 15 minutos de flujo de tampón (fase de disociación). La superficie del chip se regeneró con dos pulsos de 18 segundos de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 100 mM (Sigma, Cat#7961) a 100 µl/min.

**[0463]** Los datos recopilados se procesaron usando el software ProteOn Manager. Primero, los datos se corrigieron para el fondo usando puntos intermedios. Luego, se realizó la sustracción de referencia doble de los datos usando la inyección de tampón para inyecciones de analitos. El análisis cinético de los datos se realizó utilizando un modelo de unión Langmuir 1:1. El resultado de cada mAb se informó en el formato de K<sub>a</sub> (velocidad de activación), K<sub>d</sub> (velocidad de desactivación) y K<sub>D</sub> (constante de disociación de equilibrio).

**[0464]** El resumen de la afinidad cinética para CD40 mAbs seleccionados para unirse a CD40 humano se muestra en la **Tabla 25**. Los parámetros informados en esta tabla se obtuvieron de un modelo de unión de Langmuir 1:1 para todas las muestras. Afinidad, K<sub>D</sub> = K<sub>d</sub>/k<sub>a</sub>.

**Tabla 25.**

| Anticuerpo                                                                                                                                                                                                                             | k <sub>a</sub> (1/ms) | k <sub>d</sub> (1/s) | K <sub>D</sub> (M)  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| C40M9 (n=5)                                                                                                                                                                                                                            | 727(1,83)E+05         | 2,85(0,97)E-03       | 4,09(1,51)E-09      |
| C40M12                                                                                                                                                                                                                                 | 1,30E+06              | 1,76E-04             | 1,36E-10            |
| C40M17                                                                                                                                                                                                                                 | 2,74E+06              | 8,06E-05             | 2,94E-11            |
| C40M18                                                                                                                                                                                                                                 | 1,07E+06              | 1,62E-04             | 1,51E-10            |
| C40M51                                                                                                                                                                                                                                 | 7,40E+05              | 8,78E-04             | 1,19E-09            |
| C40M55 (n=2)                                                                                                                                                                                                                           | 9,44(8,68-10,2)E+05   | 2,03(1,88-2,17)E-03  | 2,15(2,12-2,17)E-09 |
| C40M56                                                                                                                                                                                                                                 | 7,77E+05              | 1,01E-03             | 1,30E-09            |
| C40M58                                                                                                                                                                                                                                 | 4,17E+05              | 7,14E-04             | 1,71E-09            |
| C40M59                                                                                                                                                                                                                                 | 1,18E+05              | 1,06E-03             | 9,00E-09            |
| C40M62                                                                                                                                                                                                                                 | 1,89E+05              | 2,47E-03             | 1,31E-08            |
| C40M63                                                                                                                                                                                                                                 | 5,28E+05              | 6,41E-04             | 1,21E-09            |
| C40M66                                                                                                                                                                                                                                 | 3,78E+05              | 1,16E-03             | 3,05E-09            |
| C40M67                                                                                                                                                                                                                                 | 1,63E+05              | 3,10E-04             | 1,91E-09            |
| C40M9 n=5 repeticiones, valores enumerados como promedio y (desviación estándar)<br>C40M55 n=2 repeticiones, valores enumerados como promedio y (muestras de intervalo 2 (C40M9, C40M55) no se ajustaron bien al modelo de enlace 1:1. |                       |                      |                     |

**[0465]** Resumen de la afinidad cinética para mAbs CD40 seleccionados que se unen a Cyno CD40 se muestra en la Tabla 26. Los parámetros informados en esta tabla se obtuvieron a partir de un modelo de unión de Langmuir 1:1 para todas las muestras. Afinidad, K<sub>D</sub> = k<sub>d</sub>/k<sub>a</sub>.

**Tabla 26.**

| Anticuerpo                                                                                                                                                                    | k <sub>a</sub> (1/Ms) | k <sub>d</sub> (1/s) | K <sub>D</sub> (M) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|
| C40M9 (n=3)                                                                                                                                                                   | 9,01(1,02)E+05        | 1,26(0,07)E-03       | 1,42(0,24)E-09     |
| C40M12                                                                                                                                                                        | 1,81E+06              | 4,41E-04             | 2,43E-10           |
| C40M17                                                                                                                                                                        | 4,27E+06              | 1,57E-04             | 3,68E-11           |
| C40M18                                                                                                                                                                        | 1,32E+06              | 9,41E-05             | 7,12E-11           |
| C40M51                                                                                                                                                                        | 4,19E+05              | 9,49E-04             | 2,27E-09           |
| C40M55                                                                                                                                                                        | 8,31E+05              | 2,15E-03             | 2,59E-09           |
| C40M56                                                                                                                                                                        | 8,06E+05              | 6,47E-04             | 8,03E-10           |
| C40M58                                                                                                                                                                        | 4,53E+05              | 7,23E-04             | 1,60E-09           |
| C40M59                                                                                                                                                                        | 1,44E+05              | 9,95E-04             | 6,92E-09           |
| C40M62                                                                                                                                                                        | 3,43E+05              | 9,08E-04             | 2,64E-09           |
| C40M63                                                                                                                                                                        | 7,46E+05              | 3,07E-04             | 4,12E-10           |
| C40M66                                                                                                                                                                        | 3,52E+05              | 5,77E-04             | 1,64E-09           |
| C40M67                                                                                                                                                                        | 1,84E+05              | 3,41E-04             | 1,85E-09           |
| C40M9 n=3 repeticiones, valores enumerados como promedio y (desviación estándar)<br>4 muestras (C40M55, C40M56, C40M62, C40M63) no se ajustaron bien al modelo de enlace 1:1. |                       |                      |                    |

#### Ejemplo 8 Ingeniería Fc de anticuerpos anti-CD40 agonistas

[0466] Se introdujo una mutación S267E en C40M121 para generar mAb C40M126. C40M126 demostró un agonismo mejorado independiente del entrecruzamiento según lo evaluado por la expresión superficial inducida de HLA-DR en células dendríticas (Figura 6).

#### Ejemplo 9. Estructura cristalina de C40M126 en complejo con métodos CD40 humanos

[0467] El dominio extracelular marcado con His (ECD) de CD40 humano se expresó en células de insecto Hi5 infectadas con baculovirus y se purificó por afinidad y cromatografía de exclusión por tamaño en Genscript (Piscataway, Nueva Jersey). El fragmento Fab marcado con His del mAb C40M126 se expresó en células HEK293 Expi y se purificó mediante cromatografía de afinidad y exclusión por tamaño. El complejo anticuerpo-antígeno se preparó mezclando los componentes en una relación molar de 1:1,2 con el exceso de Fab y se incubó durante la noche a 4°C. La proteína se concentró a 12 mg/ml en HEPES 20 mM pH 7,5, NaCl 100 mM y se cristalizó por el método de difusión de vapor a partir de una solución que contenía sulfato de amonio 1,6 M, PEG 400 al 5 %, HEPES 0,1 M, pH 7,5. Se transfirió un cristal a las aguas madres suplementadas con glicerol al 24 %, se congeló en nitrógeno líquido y se usó para la recopilación de datos de difracción de rayos X. La estructura se determinó a una resolución de 3,0 Å.

#### Resultados

[0468] C40M126 se une a CD40 en el sitio distal a la superficie celular (Figura 5). El epítipo es conformacional e incluye un tramo continuo de residuos de aminoácidos 46-64 que forma una horquilla beta y dos residuos más, 75-76, del bucle vecino (numeración de residuos según SEQ ID NO: 75). Los residuos de anticuerpos implicados en la unión de CD40 incluyen 9 residuos de la cadena ligera y 11 residuos de la cadena pesada (Figura 6). Las seis CDR están implicadas en la unión. La interfaz anticuerpo-antígeno se extiende y cubre más de 900 Å<sup>2</sup> en cada molécula.

[0469] C40M126 es una variante de C40M9 que tiene dos mutaciones en la región marco de la cadena pesada, I17T y N85S, en comparación con C40M9. Estos dos residuos no miran hacia el sitio de unión del mAb y no afectan las características de unión del anticuerpo. Por lo tanto, se espera que C40M9 se una a los mismos residuos de epítipos que C40M126.

[0470] Por lo tanto, todas las conclusiones relacionadas con el epítipo y el mecanismo de acción son válidas para C40B8.

[0471] Cyno CD40 es 95% idéntico al CD40 humano en el ECD y difiere del CD40 humano en solo una posición dentro del epítipo. El CD40 de tití tiene más diferencias de aminoácidos con respecto al CD40 humano, 4 de los cuales están dentro del epítipo. Todas las diferencias están en la periferia del epítipo y es probable que el anticuerpo las tolere, es decir, se espera que C40M9 presente una reacción cruzada con el CD40 de cyno y tití.

[0472] La superposición de la estructura anticuerpo-antígeno en el complejo receptor-ligando disponible en el Protein Data Bank (entrada 3QD6) muestra que los epítipos de C40M126 y CD40L no se superponen. Sin embargo, C40M126 y CD40L competirían por la misma molécula de CD40 debido al efecto estérico, por ejemplo, C40M126 bloquearía la interacción CD40L-CD40.

#### Ejemplo 10. Estudio farmacocinético de anticuerpos anti-CD40 en monos cynomolgus

##### Materiales y métodos

[0473] Los monos cynomolgus naive en ayunas durante la noche (o al menos 8 horas) recibieron una única inyección intravenosa en bolo de anticuerpos anti-CD40 C40M9, C40M126 o un anticuerpo de control CP-870,893 a 0,1 mg/kg, 10 mg/kg o 10 mg/kg. El bienestar animal para el estudio cumplió con la Ley de Bienestar Animal del Departamento de Agricultura de EE. UU. (USDA) (Código 9 de Regulaciones Federales (CFR) Partes 1, 2 y 3).

[0474] Para estudios bioanalíticos, se recogió aproximadamente 1 ml/muestra de la dosis de mineral de la arteria femoral y a las 0,5, 1,2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96 horas y los días 7, 14, 21 y 28 posdosis. Se permitió que las muestras se coagularan a temperatura ambiente durante al menos 15 minutos y luego se centrifugaron en condiciones ambientales dentro de los 30 minutos posteriores a la finalización de la recolección de muestras en cada intervalo. El suero resultante se dividió en tres alícuotas aproximadamente iguales, cuando estaba disponible, y se colocó en placas de 96 pocillos. Las muestras se almacenaron congeladas entre -60 y -90°C.

#### Resultados

[0475] A monos cynomolgus macho se les administró un único bolo intravenoso de C40M9, C40M126 o un anticuerpo de control CP-870.893 a una dosis de 0,1,1,0 o 10 mg/kg. En general, los efectos tendieron a ocurrir o fueron más pronunciados con la administración de CP-870.893. Se observaron los siguientes resultados:

- Disminuciones moderadas en la masa de glóbulos rojos a 10 mg/kg de C40M9 y 1,0 y 10 mg/kg de CP-870.893 con evidencia de una respuesta regenerativa adecuada, como lo indican los aumentos en los recuentos de reticulocitos, el ancho de distribución de glóbulos rojos (ADE), policromasia y /o glóbulos rojos nucleados en examen microscópico de frotis de sangre; las disminuciones en la masa de glóbulos rojos tendieron hacia la resolución en los días 21 y/o 28 mientras que la respuesta regenerativa generalmente persistió.
- Disminuciones transitorias, leves a moderadas en los recuentos de plaquetas a 0,1, 1,0 y 10 mg/kg CP-870.893.
- Disminuciones moderadas y transitorias de la albúmina, aumentos moderados de la globulina y/o cambios citoplásmicos de los neutrófilos a 10 mg/kg de CP-870.893 que sugerían un estímulo inflamatorio menor.
- Disminuciones leves del fibrinógeno a 10 mg/kg de CP-870.893 en los días 14 a 28.
- Evidencia de alteración transitoria de la coagulación a 10 mg/kg de CP-870.893 indicada por prolongaciones mínimas en el TTPA y el tiempo de protrombina, que probablemente no fueron biológicamente significativos debido a la pequeña magnitud del cambio.

## Hematología

[0476] A las 72 horas posteriores a la dosis, las recolecciones del día 7 y/o 14 en machos a 10 mg/kg C40M9 y 1,0 y 10 mg/kg CP-870.893 hubo disminuciones moderadas en la masa de glóbulos rojos (hasta -29 %; cambio porcentual expresado como media del grupo en relación con la media previa a la prueba) que fueron de mayor magnitud que las disminuciones en la masa de glóbulos rojos (hasta -20%) en los otros grupos de tratamiento. Las disminuciones en la masa de glóbulos rojos en los otros grupos de tratamiento fueron generalmente de magnitud similar en todos los grupos; probablemente se consideraron en gran parte relacionados con el procedimiento y debido a la recolección de sangre farmacocinética repetida, aunque no se pudo hacer una comparación definitiva debido a la falta de controles para la comparación. Las mayores disminuciones en la masa de glóbulos rojos a 10 mg/kg de C40M9 y 1,0 y 10 mg/kg de CP-870.893 probablemente se relacionaron con los artículos de prueba con contribuciones relacionadas con el procedimiento concurrente. Las disminuciones en la masa de glóbulos rojos tendieron hacia la resolución en los días 21 y/o 28.

[0477] En las recolecciones de los días 7 a 28 en todos los grupos hubo aumentos leves a marcados en los recuentos de reticulocitos (hasta +883 %) en relación con la prueba previa que fueron indicativos de una respuesta regenerativa apropiada a las disminuciones en la masa de glóbulos rojos. También hubo aumentos concomitantes en el ancho de distribución de los glóbulos rojos (ADE; hasta +44%, indicativo de una mayor variación en el tamaño de los eritrocitos) y aumentos en la policromasia y/o glóbulos rojos nucleados en la revisión microscópica de frotis de sangre a 1,0 y 10 mg/kg CP-870.893 que también fueron indicativos de una respuesta regenerativa. La respuesta regenerativa fue más pronunciada a 10 mg/kg de CP-870.893, coincidiendo con la mayor disminución observada en la masa de glóbulos rojos.

[0478] A las 72 horas posteriores a la administración de la dosis a  $\geq 0,1$  mg/kg de CP-870.893, así como a los Días 7 y 14 a 10 mg/kg de CP-870.893, hubo disminuciones transitorias de leves a moderadas en los recuentos de plaquetas (hasta -81%) en relación con la prueba previa que se consideraron relacionados con CP-870.893. Estas disminuciones fueron seguidas por aumentos transitorios en los recuentos de plaquetas en las recolecciones posteriores que fueron indicativas de una respuesta regenerativa adecuada y, en general, se resolvieron en las recolecciones del día 28. La figura 8 muestra los recuentos de plaquetas a lo largo del tiempo en animales que recibieron una dosis de 10 mg/kg de C40M9, C40M126 o el anticuerpo de control CP-870.893. La disminución transitoria en los recuentos de plaquetas no se observó en animales que recibieron dosis de C40M9 o C40M126.

[0479] En las recolecciones del Día 14 en un macho a 10 mg/kg de CP-870.893 se observó un cambio citoplásmico de neutrófilos en la revisión microscópica de frotis de sangre. Este cambio fue más indicativo de un estímulo inflamatorio, relacionado con disminuciones de albúmina y aumentos de globulina.

[0480] A las 72 horas posteriores a la dosis y/o al Día 7 de recolección en machos a  $>0,1$  mg/kg de CP-870.893 y a 10 mg/kg de C40M126, hubo disminuciones transitorias, leves a moderadas en los recuentos de linfocitos (hasta -46 %) en relación con la prueba previa, que generalmente se resolvió en las colecciones posteriores. Estos cambios tenían una relación incierta con los artículos de prueba debido a su magnitud generalmente similar entre los grupos de tratamiento y la relación de los valores medios e individuales con los valores esperados para la variación biológica y relacionada con el procedimiento.

[0481] Todas las demás fluctuaciones en los puntos finales de hematología se consideraron no significativas debido a su pequeña magnitud, naturaleza esporádica, proximidad a la dosificación y/o relación con los valores esperados para la variación biológica y relacionada con el procedimiento.

## Coagulación

[0482] En las recolecciones de los Días 7 y 14 en machos a 10 mg/kg de CP-870.893 hubo prolongaciones mínimas en APTT (hasta +32%) y tiempo de protrombina (hasta +22%) en relación con la prueba previa. Estos cambios estaban relacionados con CP-870.893 e indicaban una alteración de la coagulación, aunque probablemente no fueran biológicamente significativos debido a la pequeña magnitud de estos cambios. Habían resuelto en recolecciones posteriores.

5 **[0483]** En las recolecciones de los días 14, 21 y 28 en machos a 10 mg/kg de CP-870.893 hubo disminuciones leves en el fibrinógeno (hasta -66 %) en relación con la prueba previa. Estos cambios estaban relacionados con CP-870.893 y pueden estar relacionados con una coagulación alterada. Otras fluctuaciones en los tiempos de coagulación (es decir, APTT y tiempo de protrombina) y fibrinógeno no se consideraron significativas debido a su pequeña magnitud, dirección del cambio y/o relación con los valores esperados.

#### Química clínica

10 **[0484]** En las recolecciones de los días 7, 14 y 21 en machos a 10 mg/kg de CP-870.893 hubo disminuciones moderadas en la albúmina (hasta -30 %) y aumentos en la globulina (hasta +33 %) en relación con la prueba previa. Estos cambios se consideraron relacionados con el artículo de prueba y sugerían un estímulo inflamatorio menor, relacionado con el cambio citoplásmico de los neutrófilos observado en uno de dos animales (consulte la sección de Hematología). Estos cambios tendieron a resolverse en las recolecciones del día 28. En general, también se observaron disminuciones de mínimas a leves en la albúmina (hasta -16 %) en otros grupos de tratamiento en todas las recolecciones, aunque estas reducciones típicamente tendieron de regreso a los valores previos a la prueba en las recolecciones del día 21 y/o 28. Estas disminuciones se consideraron muy probablemente relacionadas con el procedimiento, en relación con las disminuciones en la masa de glóbulos rojos (consulte la sección de Hematología). Las disminuciones en la albúmina generalmente tenían disminuciones concomitantes en el calcio porque la albúmina es el principal transportador de calcio en la sangre, así como disminuciones concomitantes en las proporciones de proteína total y/o albúmina a globulina. Estos cambios carecían de resultados correlativos entre otros criterios de valoración del estudio.

25 **[0485]** A las 72 horas posteriores a la dosis y/o las recolecciones del día 7 en machos en todos los grupos de tratamiento, excepto a 1,0 mg/kg de C40M126, hubo aumentos de leves a moderados en aspartato aminotransferasa (AST; hasta +529 %) y/o la alanina aminotransferasa (ALT; hasta +374 %) en relación con la prueba previa que generalmente se había resuelto en las recolecciones posteriores y eran más sugestivas de una lesión muscular menor. Estos cambios se consideraron muy probablemente relacionados con el procedimiento, posiblemente asociados con la venopunción repetida, debido a la falta de un patrón de respuesta a la dosis, la naturaleza transitoria y la falta de resultados correlativos entre otros criterios de valoración del estudio.

30 **[0486]** Todas las demás fluctuaciones en los puntos finales de química clínica se consideraron no significativas debido a su pequeña magnitud, naturaleza esporádica, proximidad a la dosificación y/o relación con los valores esperados.

35 **[0487]** Los datos de toxicidad generados en este estudio de tolerabilidad de cyno sugieren que C40M9 y C40M126 inducen menos agotamiento de plaquetas y niveles más bajos de tormenta de citoquinas en comparación con el anticuerpo de control, presumiblemente a partir de la activación de APC impulsada por la actividad agonista del anticuerpo CD40. En conjunto, C40M9 y C40M126 pueden inducir menos toxicidad relacionada con la actividad de CD40 mientras mantienen una activación de APC sólida como se muestra en la activación de CD in vitro.

#### LISTA DE SECUENCIAS

40 **[0488]**

<110> Janssen Biotech, Inc. Fransson, Johan Kim, Paul Quigley, Michael Smith, Andressa Teplyakov, Alexey Zhou, Hong

45 <120> Anticuerpos agonistas que se unen específicamente a CD40 y métodos de uso

<130> JBI5069WOPCT

50 <140> Pendiente de asignación  
<141> 2016-09-30

<150> 62/234812  
<151> 2015-09-30

55 <160> 175

<170> PatentIn version 3.5

60 <210> 1  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

65 <220>  
<223> Secuencia de HCDR1

|    |                                                               |                                |
|----|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|    | <400> 1                                                       |                                |
| 5  |                                                               | Asp Tyr Ala Met Asn<br>1 5     |
| 10 | <210> 2<br><211> 5<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial |                                |
| 15 | <220><br><223> Secuencia de HCDR1                             |                                |
|    | <400> 2                                                       |                                |
| 20 |                                                               | Ser Tyr Ala Ile Ser<br>1 5     |
| 25 | <210> 3<br><211> 5<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial |                                |
| 30 | <220><br><223> Secuencia de HCDR1                             |                                |
|    | <400> 3                                                       |                                |
| 35 |                                                               | Ser Tyr Trp Ile Ser<br><br>1 5 |
| 40 |                                                               |                                |
| 45 | <210> 4<br><211> 5<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial |                                |
|    | <220><br><223> Secuencia de HCDR1                             |                                |
| 50 | <400> 4                                                       |                                |
|    |                                                               | Ser Tyr Ala Met Ser<br>1 5     |
| 55 |                                                               |                                |
| 60 | <210> 5<br><211> 7<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial |                                |
|    | <220><br><223> Secuencia de HCDR1                             |                                |
| 65 | <400> 5                                                       |                                |

Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly  
1 5

5

<210> 6  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Secuencia de HCDR2

15

<400> 6

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

20

Gly

25

<210> 7  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30

<220>  
<223> Secuencia de HCDR2

<400> 7

35

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

40

Gly

45

<210> 8  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de HCDR2

50

<400> 8

Gly Ile Lys Ser Gly Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

55

Gly

60

<210> 9  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

65

<220>  
<223> Secuencia de HCDR2

<400> 9

5           Ile Ile Asn Asn Asn Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
          1                               5                               10                               15

Gly

10

<210> 10

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia de HCDR2

<400> 10

20

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

25

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia de HCDR2

<400> 11

35

Thr Ile Asn Asn Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1                               5                               10                               15

40

Gly

<210> 12

45

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> Secuencia de HCDR2

<400> 12

55

Val Ile Ser Asp Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1                               5                               10                               15

Gly

60

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

65

<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de HCDR2

<400> 13

Tyr Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Arg Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 14  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de HCDR3

<400> 14

Asp Gly Tyr Arg Arg Tyr Gly Ile Gly Arg Tyr Gly Phe Asp Tyr  
1 5 10 15

<210> 15  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de HCDR3

<400> 15

Glu Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
1 5 10

<210> 16  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Secuencia de HCDR3

<400> 16

Glu Gly Gly Lys Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Val  
1 5 10

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

<220>  
<223> Secuencia de HCDR3

<400> 17

|   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|   | Glu | Pro | Gly | Tyr | Ser | Ser | Gly | Leu | Ser | Val | Asp | Tyr | Phe | Asp | Tyr |
| 5 | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |

<210> 18

<211> 6

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia de HCDR3

<400> 18

|    |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Gly | Phe | Arg | Phe | Asp | Tyr |
| 20 | 1   |     |     |     | 5   |     |

<210> 19

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia de HCDR3

<400> 19

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Gly | Pro | Ala | Tyr | Thr | Ile | Val | Phe | Asp | Tyr |
| 35 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    |     |     | 1   |     |     | 5   |     |     |     | 10  |

<210> 20

<211> 10

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia de HCDR3

<400> 20

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Gly | Pro | Val | Tyr | Ser | Leu | Val | Phe | Asp | Tyr |
| 50 | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |

<210> 21

<211> 10

55 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

60 <223> Secuencia de HCDR3

<400> 21

65

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

|    |                                                                 |
|----|-----------------------------------------------------------------|
|    | Val Arg Tyr Ser Ala Trp Tyr Arg Asp Ser Leu Asp Tyr             |
|    | 1 5 10                                                          |
| 5  |                                                                 |
|    | <210> 26                                                        |
|    | <211> 17                                                        |
|    | <212> PRT                                                       |
| 10 | <213> Secuencia artificial                                      |
|    | <220>                                                           |
|    | <223> Secuencia de LCDR1                                        |
| 15 | <400> 26                                                        |
|    | Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu |
|    | 1 5 10 15                                                       |
| 20 |                                                                 |
|    | Ala                                                             |
| 25 | <210> 27                                                        |
|    | <211> 11                                                        |
|    | <212> PRT                                                       |
|    | <213> Secuencia artificial                                      |
| 30 | <220>                                                           |
|    | <223> Secuencia de LCDR1                                        |
|    | <400> 27                                                        |
| 35 |                                                                 |
|    | Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn                     |
|    | 1 5 10                                                          |
| 40 | <210> 28                                                        |
|    | <211> 12                                                        |
|    | <212> PRT                                                       |
|    | <213> Secuencia artificial                                      |
| 45 | <220>                                                           |
|    | <223> Secuencia de LCDR1                                        |
|    | <400> 28                                                        |
| 50 |                                                                 |
|    | Arg Ala Ser Gln Ser Val Lys Asn Ser Ser Leu Ala                 |
|    | 1 5 10                                                          |
| 55 | <210> 29                                                        |
|    | <211> 11                                                        |
|    | <212> PRT                                                       |
|    | <213> Secuencia artificial                                      |
| 60 | <220>                                                           |
|    | <223> Secuencia de LCDR1                                        |
|    | <400> 29                                                        |
| 65 |                                                                 |

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys  
1 5 10

5

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

10

<220>  
<223> Secuencia de LCDR1

15

<400> 30

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Cys  
1 5 10

20

<210> 31  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25

<220>  
<223> Secuencia de LCDR1

30

<400> 31

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Ser  
1 5 10

35

<210> 32  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40

<220>  
<223> Secuencia de LCDR1

45

<400> 32

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser  
1 5 10

50

<210> 33  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55

<220>  
<223> Secuencia de LCDR2

<400> 33

60

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser  
1 5

65

<210> 34

|    |                                    |
|----|------------------------------------|
|    | <211> 7                            |
|    | <212> PRT                          |
|    | <213> Secuencia artificial         |
| 5  | <220>                              |
|    | <223> Secuencia de LCDR2           |
|    | <400> 34                           |
| 10 |                                    |
|    | <b>Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser</b> |
|    | <b>1 5</b>                         |
| 15 |                                    |
|    | <210> 35                           |
|    | <211> 7                            |
|    | <212> PRT                          |
|    | <213> Secuencia artificial         |
| 20 | <220>                              |
|    | <223> Secuencia de LCDR2           |
|    | <400> 35                           |
| 25 |                                    |
|    | <b>His Asp Asn Lys Arg Pro Ser</b> |
|    | <b>1 5</b>                         |
| 30 |                                    |
|    | <210> 36                           |
|    | <211> 7                            |
|    | <212> PRT                          |
|    | <213> Secuencia artificial         |
| 35 | <220>                              |
|    | <223> Secuencia de LCDR2           |
|    | <400> 36                           |
| 40 |                                    |
|    | <b>Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser</b> |
|    | <b>1 5</b>                         |
| 45 |                                    |
|    | <210> 37                           |
|    | <211> 7                            |
|    | <212> PRT                          |
|    | <213> Secuencia artificial         |
| 50 | <220>                              |
|    | <223> Secuencia de LCDR2           |
|    | <400> 37                           |
| 55 |                                    |
|    | <b>Gln Asp Ser Arg Arg Pro Ser</b> |
|    | <b>1 5</b>                         |
| 60 |                                    |
|    | <210> 38                           |
|    | <211> 7                            |
|    | <212> PRT                          |
|    | <213> Secuencia artificial         |
| 65 |                                    |

<220>  
 <223> Secuencia de LCDR2  
  
 <400> 38  
  
 5  
  
 Thr Ala Ser Ser Arg Ala Thr  
 1 5  
  
 10  
  
 <210> 39  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 15 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia de LCDR2  
  
 20 <400> 39  
  
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
 1 5  
  
 25  
  
 <210> 40  
 <211> 9  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia de LCDR3  
 35 <400> 40  
  
 Gln Ala Trp Ala Ser Ser Thr Val Val  
 1 5  
  
 40  
  
 <210> 41  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 45 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia de LCDR3  
  
 50 <400> 41  
  
 Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
 1 5  
  
 55  
  
 <210> 42  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 60 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Secuencia de LCDR3  
  
 65 <400> 42

Gln Gln Ser Ser Ala Pro Pro Trp Thr  
1 5

5

<210> 43  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Secuencia de LCDR3

15

<400> 43

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

20

<210> 44  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25

<220>  
<223> Secuencia de LCDR3

30

<400> 44

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr  
1 5

35

<210> 45  
<211> 149  
<212> PRT  
<213> Macaca fascicularis

40

<400> 45

Met Gln Lys Gly Asp Gln Asn Pro Gln Ile Ala Ala His Val Ile Ser  
1 5 10 15

45

Glu Ala Ser Ser Lys Thr Thr Ser Val Leu Gln Trp Ala Glu Lys Gly  
20 25 30

50

Tyr Tyr Thr Met Ser Asn Asn Leu Val Thr Leu Glu Asn Gly Lys Gln  
35 40 45

55

Leu Thr Val Lys Arg Gln Gly Leu Tyr Tyr Ile Tyr Ala Gln Val Thr  
50 55 60

60

65

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser  
65 70 75 80

Leu Cys Leu Lys Ser Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala  
85 90 95

Ala Asn Thr His Ser Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His  
100 105 110

Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Pro Gly Ala Ser Val Phe Val Asn  
115 120 125

Val Thr Asp Pro Ser Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe  
130 135 140

Gly Leu Leu Lys Leu  
145

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de LCDR3

<400> 46

Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Val Val  
1 5

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de LCDR3

<400> 47

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Asn Leu Val  
1 5 10

<210> 48

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40H20

<400> 48

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

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

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

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

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

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

Ala Lys His Val Asp Phe Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 49

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40H21

<400> 49

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 Ser Tyr  
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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  |  |
| 5  |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | Ala   | Arg                  | Val | Arg | Tyr | Ser | Ala | Trp | Tyr | Arg | Asp | Ser | Leu | Asp | Tyr | Trp |  |
|    |       |                      |     |     |     | 100 |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |  |
| 10 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | Gly   | Gln                  | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |  |
|    |       |                      |     |     |     | 115 |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     |     |  |
| 15 | <210> | 50                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <211> | 122                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <212> | PRT                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <213> | Secuencia artificial |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 20 | <220> |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <223> | C40H25               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <400> | 50                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 25 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | Gln   | Val                  | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ser |  |
|    | 1     |                      |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |
| 30 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | Ser   | Val                  | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Gly | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |  |
|    |       |                      |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |
| 35 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | Ala   | Ile                  | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |  |
|    |       |                      | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |
| 40 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | Gly   | Gly                  | Ile | Ile | Pro | Ile | Phe | Gly | Thr | Ala | Asn | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |  |
|    |       | 50                   |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |
| 45 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | Gln   | Gly                  | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Glu | Ser | Thr | Ser | Thr | Ala | Tyr |  |
|    | 65    |                      |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
| 50 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | Met   | Glu                  | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |  |
|    |       |                      |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |
| 55 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | Ala   | Arg                  | Val | Gly | His | Pro | Ala | Trp | Trp | Arg | Asp | Ser | Leu | Asp | Tyr | Trp |  |
|    |       |                      |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |  |
| 60 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | Gly   | Gln                  | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |  |
|    |       |                      |     |     |     | 115 |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     |     |  |
| 65 | <210> | 51                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <211> | 122                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <212> | PRT                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <213> | Secuencia artificial |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <220> |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <223> | C40H26               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

<400> 51

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

<210> 52

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40H29

<400> 52

# ES 2 906 823 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 | Ser | Tyr | 20  | 25  | 30  |    |
| Trp | Ile | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met | 35  | 40  | 45  |    |
| Gly | Tyr | Ile | Ile | Pro | Ile | Ser | Gly | Thr | Ala | Arg | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe | 50  | 55  | 60  |    |
| Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Glu | Ser | Thr | Ser | Thr | Ala | Tyr | 65  | 70  | 75  | 80 |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | 85  | 90  | 95  |    |
| Ala | Arg | Glu | Pro | Gly | Tyr | Ser | Ser | Gly | Leu | Ser | Val | Asp | Tyr | Phe | Asp | 100 | 105 | 110 |    |
| Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | 115 | 120 |     |     |     |     |     |    |

<210> 53  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> C40H30

<400> 53

# ES 2 906 823 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Ala Tyr Thr Ile Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 54  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40H32  
  
<400> 54

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Pro Val Tyr Ser Leu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 55  
<211> 124  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40H33

<400> 55

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 Ser Tyr  
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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

5 Ala Arg Asp Gly Tyr Arg Arg Tyr Gly Ile Gly Arg Tyr Gly Phe Asp  
100 105 110

10 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

15 <210> 56  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> C40H38  
<400> 56

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

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

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

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

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

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

55 Ala Arg Gly Pro Val Tyr Ser Ser Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

60 <210> 57  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40H48

65 <400> 57

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly | 1   | 5   | 10  | 15 |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr | 20  | 25  | 30  |    |
| Ala | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val | 35  | 40  | 45  |    |
| Ser | Ile | Ile | Asn | Asn | Asn | Val | Gly | Arg | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val | 50  | 55  | 60  |    |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr | 65  | 70  | 75  | 80 |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | 85  | 90  | 95  |    |
| Ala | Lys | Glu | Gly | Gly | Asp | Tyr | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Met | Asp | Val | Trp | Gly | 100 | 105 | 110 |    |
| Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | 115 | 120 |     |     |     |     |     |     |     |     |    |

<210> 58  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> C40H46  
  
 <400> 58

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
|    | Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |  |
|    | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |
| 5  | Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |  |
|    |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |
| 10 | Ala | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Arg | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |  |
|    |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |
| 15 | Ser | Thr | Ile | Asn | Asn | Ser | Gly | Gly | Gly | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |  |
|    | 50  |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |
| 20 | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |  |
|    | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
| 25 | Leu | His | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |  |
|    |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |
| 30 | Ala | Lys | Glu | Gly | Gly | Lys | Tyr | Tyr | Tyr | Tyr | Ala | Met | Asp | Val | Trp | Gly |  |
|    |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| 35 | Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    |     |     |     | 115 |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

<210> 59  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> C40H45

<400> 59

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly | 1   | 5   | 10  | 15 |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Gly | Ser | Tyr | 20  | 25  | 30  |    |
| Ala | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val | 35  | 40  | 45  |    |
| Ser | Val | Ile | Ser | Asp | Ser | Gly | Gly | Arg | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val | 50  | 55  | 60  |    |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Tyr | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr | 65  | 70  | 75  | 80 |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | 85  | 90  | 95  |    |
| Ala | Lys | Glu | Gly | Gly | Asp | Tyr | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Met | Asp | Val | Trp | Gly | 100 | 105 | 110 |    |
| Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | 115 | 120 |     |     |     |     |     |     |     |     |    |

<210> 60  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> C40H43

<400> 60

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser  
50 55 60

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

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

Cys Ala Lys Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 61  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40H52

<400> 61

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser  
50 55 60

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

# ES 2 906 823 T3

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

Cys Ala Arg Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 62  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40H53

<400> 62

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

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

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

Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser  
50 55 60

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

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

Cys Ala Lys Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 63  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40L10

<400> 63

# ES 2 906 823 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Lys Asn Ser  
20 25 30

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

Ile Tyr Thr Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Ala Pro Pro  
85 90 95

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

<210> 64

<211> 113

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> PH9L2

<400> 64

# ES 2 906 823 T3

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser  
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 65  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> PH9L4

<400> 65

# ES 2 906 823 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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
85 90 95

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

<210> 66  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40L64

<400> 66

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

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

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr  
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 67  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40L63

<400> 67

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

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

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr  
35 40 45

Gln Asp Ser Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Ala Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 68  
<211> 106  
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40L62

<400> 68

```

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

```

<210> 69

<211> 110

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> BCML12

<400> 69

```

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

```

5 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser  
85 90 95

10 Asn Asn Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105 110

15 <210> 70  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40L70

20 <400> 70

25 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

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

30 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr  
35 40 45

35 Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

40 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

45 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

50 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

55 <210> 71  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40L69

60 <400> 71

65

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

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

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

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 72

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40L68

<400> 72

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

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

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr  
35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

# ES 2 906 823 T3

<210> 73  
 <211> 99  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 73

```

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg
  
```

<210> 74  
 <211> 96  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 74

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro  
85 90 95

<210> 75

<211> 277

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

Lys Ala Pro His Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Pro Asp  
 225 230 235 240  
 5  
 Asp Leu Pro Gly Ser Asn Thr Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu His  
 245 250 255  
 10  
 Gly Cys Gln Pro Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile Ser  
 260 265 270  
 15  
 Val Gln Glu Arg Gln  
 275  
 <210> 76  
 <211> 173  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 76  
 25  
 Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln  
 1 5 10 15  
 30  
 Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val Ser Asp Cys Thr  
 20 25 30  
 35  
 Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Gly Glu Ser Glu Phe Leu  
 35 40 45  
 40  
 Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr His Cys His Gln His Lys Tyr Cys Asp  
 50 55 60  
 45  
 Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr Ser Glu Thr Asp  
 65 70 75 80  
 50  
 Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Trp His Cys Thr Ser Glu Ala Cys  
 85 90 95  
 55  
 Glu Ser Cys Val Leu His Arg Ser Cys Ser Pro Gly Phe Gly Val Lys  
 100 105 110  
 60  
 Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu Pro Cys Pro Val  
 115 120 125  
 65  
 Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys Cys His Pro Trp  
 130 135 140  
 70  
 Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln Ala Gly Thr Asn  
 145 150 155 160

Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Leu Arg  
165 170

<210> 77  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> Macaca fascicularis  
  
<400> 77

Met Val Arg Leu Pro Leu Gln Cys Val Leu Trp Gly Cys Leu Leu Thr  
1 5 10 15

Ala Val Tyr Pro Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu  
20 25 30

Ile Asn Ser Gln Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val  
35 40 45

Ser Asp Cys Thr Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Ser Glu  
50 55 60

Ser Glu Phe Leu Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr Arg Cys His Gln His  
65 70 75 80

Lys Tyr Cys Asp Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr  
85 90 95

Ser Glu Thr Asp Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Leu His Cys Met  
100 105 110

Ser Glu Ser Cys Glu Ser Cys Val Pro His Arg Ser Cys Leu Pro Gly  
115 120 125

Phe Gly Val Lys Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu  
130 135 140

Pro Cys Pro Val Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys  
145 150 155 160

Cys Arg Pro Trp Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln  
165 170 175

Ala Gly Thr Asn Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Gln  
180 185 190

Arg Ala Leu Val Val Ile Pro Ile Cys Leu Gly Ile Leu Phe Val Ile  
195 200 205

Leu Leu Leu Val Leu Val Phe Ile Lys Lys Val Ala Lys Lys Pro Asn  
 210 215 220  
 5  
 Asp Lys Ala Pro His Pro Lys Gln Glu Pro Gln Glu Ile Asn Phe Leu  
 225 230 235 240  
 10  
 Asp Asp Leu Pro Gly Ser Asn Pro Ala Ala Pro Val Gln Glu Thr Leu  
 245 250 255  
 15  
 His Gly Cys Gln Pro Val Thr Gln Glu Asp Gly Lys Glu Ser Arg Ile  
 260 265 270  
 20  
 Ser Val Gln Glu Arg Gln  
 275  
 <210> 78  
 <211> 173  
 <212> PRT  
 <213> Macaca fascicularis  
 <400> 78  
 30  
 Glu Pro Pro Thr Ala Cys Arg Glu Lys Gln Tyr Leu Ile Asn Ser Gln  
 1 5 10 15  
 35  
 Cys Cys Ser Leu Cys Gln Pro Gly Gln Lys Leu Val Ser Asp Cys Thr  
 20 25 30  
 40  
 Glu Phe Thr Glu Thr Glu Cys Leu Pro Cys Ser Glu Ser Glu Phe Leu  
 35 40 45  
 45  
 Asp Thr Trp Asn Arg Glu Thr Arg Cys His Gln His Lys Tyr Cys Asp  
 50 55 60  
 50  
 Pro Asn Leu Gly Leu Arg Val Gln Gln Lys Gly Thr Ser Glu Thr Asp  
 65 70 75 80  
 55  
 Thr Ile Cys Thr Cys Glu Glu Gly Leu His Cys Met Ser Glu Ser Cys  
 85 90 95  
 60  
 Glu Ser Cys Val Pro His Arg Ser Cys Leu Pro Gly Phe Gly Val Lys  
 100 105 110  
 65  
 Gln Ile Ala Thr Gly Val Ser Asp Thr Ile Cys Glu Pro Cys Pro Val  
 115 120 125  
 Gly Phe Phe Ser Asn Val Ser Ser Ala Phe Glu Lys Cys Arg Pro Trp  
 130 135 140

Thr Ser Cys Glu Thr Lys Asp Leu Val Val Gln Gln Ala Gly Thr Asn  
145 150 155 160

Lys Thr Asp Val Val Cys Gly Pro Gln Asp Arg Gln Arg  
165 170

<210> 79

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

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

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

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

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

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

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

Ala Lys

<210> 80

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

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 Ser Tyr  
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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

<210> 81

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

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

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

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

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

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

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

Ala Lys

<210> 82  
 <211> 98  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 82

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

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

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

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

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

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

Ala Lys

<210> 83  
 <211> 259  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 83

# ES 2 906 823 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Met | Ile | Glu | Thr | Tyr | Asn | Gln | Thr | Ser | Pro | Arg | Ser | Ala | Ala | Thr | Gly | 1   | 5   | 10  | 15 |
| Leu | Pro | Ile | Ser | Met | Lys | Ile | Phe | Met | Tyr | Leu | Leu | Thr | Val | Phe | Leu | 20  | 25  | 30  |    |
| Ile | Thr | Gln | Met | Ile | Gly | Ser | Ala | Leu | Phe | Ala | Val | Tyr | Leu | His | Arg | 35  | 40  | 45  |    |
| Arg | Leu | Asp | Lys | Ile | Glu | Asp | Glu | Arg | Asn | Leu | His | Glu | Asp | Phe | Val | 50  | 55  | 60  |    |
| Phe | Met | Lys | Thr | Ile | Gln | Arg | Cys | Asn | Thr | Gly | Glu | Arg | Ser | Leu | Ser | 65  | 70  | 75  | 80 |
| Leu | Leu | Asn | Cys | Glu | Glu | Ile | Lys | Ser | Gln | Phe | Glu | Gly | Phe | Val | Lys | 85  | 90  | 95  |    |
| Asp | Ile | Met | Leu | Asn | Lys | Glu | Glu | Thr | Lys | Lys | Glu | Asn | Ser | Phe | Glu | 100 | 105 | 110 |    |
| Met | Gln | Lys | Gly | Asp | Gln | Asn | Pro | Gln | Ile | Ala | Ala | His | Val | Ile | Ser | 115 | 120 | 125 |    |
| Glu | Ala | Ser | Ser | Lys | Thr | Thr | Ser | Val | Leu | Gln | Trp | Ala | Glu | Lys | Gly | 130 | 135 | 140 |    |

Tyr Tyr Thr Met Ser Asn Asn Leu Val Thr Leu Glu Asn Gly Lys Gln  
145 150 155 160

Leu Thr Val Lys Arg Gln Gly Leu Tyr Tyr Ile Tyr Ala Gln Val Thr  
165 170 175

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser  
180 185 190

Leu Cys Leu Lys Ser Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala  
195 200 205

Ala Asn Thr His Ser Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His  
210 215 220

Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Pro Gly Ala Ser Val Phe Val Asn  
225 230 235 240

Val Thr Asp Pro Ser Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe  
245 250 255

Gly Leu Leu

<210> 84

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser  
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro  
100

5

<210> 85

<211> 95

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 85

15

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

20

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

25

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

30

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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

35

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

40

<210> 86

<211> 94

<212> PRT

<213> Homo sapiens

45

<400> 86

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

50

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

55

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr  
35 40 45

60

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

65

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr  
85 90

5 <210> 87  
<211> 99  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10 <400> 87

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

15 Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

20 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

25 Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

30 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu  
65 70 75 80

35 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser  
85 90 95

Asn Asn Phe

40 <210> 88  
<211> 149  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

45 <400> 88

Met Gln Lys Gly Asp Gln Asn Pro Gln Ile Ala Ala His Val Ile Ser  
1 5 10 15

50 Glu Ala Ser Ser Lys Thr Thr Ser Val Leu Gln Trp Ala Glu Lys Gly  
20 25 30

55 Tyr Tyr Thr Met Ser Asn Asn Leu Val Thr Leu Glu Asn Gly Lys Gln  
35 40 45

60 Leu Thr Val Lys Arg Gln Gly Leu Tyr Tyr Ile Tyr Ala Gln Val Thr  
50 55 60

65

# ES 2 906 823 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser  
65 70 75 80  
Leu Cys Leu Lys Ser Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala  
85 90 95  
Ala Asn Thr His Ser Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His  
100 105 110  
Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Pro Gly Ala Ser Val Phe Val Asn  
115 120 125  
Val Thr Asp Pro Ser Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe  
130 135 140  
Gly Leu Leu Lys Leu  
145

<210> 89  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
  
<220>  
<223> C40M67 VH ADN  
  
<400> 89

gaagtgcagc tgctggaaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60  
agctgcgcgg cgagcggcctt tacctttagc gactatgcga tgaactgggt gcgccaggcg 120  
ccggggcaaag gcctggaatg ggtgagcggg atcaagagcg gcggtagctc caaatattat 180  
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240  
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaacacgtt 300  
gacttttata gggccttgga ctattggggc cagggcaccc tggtgaccgt gagcagc 357

<210> 90  
<211> 366  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial  
  
<220>  
<223> C40M66 VH ADN  
  
<400> 90

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
|    | caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt  | 60  |
|    | agctgcaaag cgagcggcgg cacctttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg | 120 |
| 5  | ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgcgaactat | 180 |
|    | gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat | 240 |
| 10 | atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgttcgg | 300 |
|    | tattcggcgt ggtataggga ctctttggac tattggggcc agggcaccct ggtgacagtc | 360 |
|    | tcgagt                                                            | 366 |

15  
 <210> 91  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20  
 <220>  
 <223> C40M63 VH ADN

25  
 <400> 91

|    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
|    | caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt  | 60  |
|    | agctgcaaag cgagcggcgg cacctttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg | 120 |
| 30 | ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgcgaactat | 180 |
|    | gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat | 240 |
|    | atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgtaggc | 300 |
| 35 | catccggctt ggtggcgtga ttcgttggac tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg | 360 |
|    | agcagc                                                            | 366 |

40  
 <210> 92  
 <211> 366  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

45  
 <220>  
 <223> C40M62 VH ADN

<400> 92

|    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 50 | caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt  | 60  |
|    | agctgcaaag cgagcggcgg cacctttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg | 120 |
|    | ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgcgaactat | 180 |
| 55 | gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat | 240 |
|    | atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgttgcc | 300 |
| 60 | aacgctgcgt attttaggtc tggcttggac tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg | 360 |
|    | agcagc                                                            | 366 |

65  
 <210> 93  
 <211> 372

# ES 2 906 823 T3

<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M59 VH ADN

<400> 93

|    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 10 | caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg | 60  |
|    | agctgcaaag cgagcggcgg caccttcagc tcctactgga ttagctgggt gcgccaggcg | 120 |
|    | ccggggccagg gcctggaatg gatgggctac attattccga tcagtggcac tgcccgtac | 180 |
| 15 | gcgcagaaat ttcagggcgg cgtgaccatt accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat | 240 |
|    | atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgaacca | 300 |
|    | ggctacagta gtggcctgag cgttgactac ttgattact ggggccaggg caccctggtg  | 360 |
| 20 | acagtctcga gt                                                     | 372 |

<210> 94  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M58 VH ADN

<400> 94

|    |                                                                    |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 35 | gaagtgcagc tgctggaaag cggcgggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg | 60  |
|    | agctgcgcgg cgagcggcgt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg  | 120 |
|    | ccggggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg atcagcggct ccggtggctc cacatattat | 180 |
| 40 | gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt tcacgagata acagcaaaaa caccctgtat  | 240 |
|    | ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgggtcca | 300 |
| 45 | gcatacacta tcgtttttga ttattggggc cagggcaccg ttgtgacagt ctcgagt     | 357 |

<210> 95  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M56 VH ADN

<400> 95

# ES 2 906 823 T3

5  
10

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| gaagtgcagc | tgctggaaag | cggcggcggc | ctggtgcagc | cggcggcag  | cctgcgcctg | 60  |
| agctgcgcgg | cgagcggctt | tacctttagc | agctatgcga | tgagctgggt | gcgccaggcg | 120 |
| cggggcaaag | gcctggaatg | ggtgagcgcg | atcagcggct | ccggtggctc | cacatattat | 180 |
| gcggatagcg | tgaaaggccg | ctttaccatt | tcacgagata | acagcaaaaa | caccctgtat | 240 |
| ctgcagatga | acagcctgcg | cgcggaagat | accgcggtgt | attattgcgc | gcgcggctct | 300 |
| gtttattctc | tggtttttga | ctactggggc | cagggcaccc | tggtgacagt | ctcgagt    | 357 |

15  
20

<210> 96  
<211> 372  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M55 VH ADN

<400> 96

25  
30  
35

|            |            |            |            |            |             |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-----|
| caggtgcagc | tggtgcagag | cggcgcgga  | gtgaaaaaac | cgggcagcag | cgtgaaagtg  | 60  |
| agctgcaaag | cgagcggcgg | caccttcagc | agctatgcga | ttagctgggt | gcgccaggcg  | 120 |
| cggggccagg | gcctggaatg | gatgggcggc | attattccga | tttttggcac | cgctaactac  | 180 |
| gcgcagaaat | ttcagggccg | cgtgaccatt | accgctgatg | aaagcaccag | caccgcgtat  | 240 |
| atggaactga | gcagcctgcg | cagcgaagat | accgcggtgt | attattgcgc | gcgcgatggg  | 300 |
| tatcggcggg | atggcatcgg | tcgttacggg | ttcgattatt | ggggccaggg | caccctgggtg | 360 |
| acagtctcga | gt         |            |            |            |             | 372 |

40

<210> 97  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

45

<220>  
<223> C40M51 VH ADN

<400> 97

50  
55  
60

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| gaagtgcagc | tgctggaaag | cggcggcggc | ctggtgcagc | cggcggcag  | cctgcgcctg | 60  |
| agctgcgcgg | cgagcggctt | tacctttagc | agctatgcga | tgagctgggt | gcgccaggcg | 120 |
| cggggcaaag | gcctggaatg | ggtgagcgcg | atcagcggct | ccggtggctc | cacatattat | 180 |
| gcggatagcg | tgaaaggccg | ctttaccatt | tcacgagata | acagcaaaaa | caccctgtat | 240 |
| ctgcagatga | acagcctgcg | cgcggaagat | accgcggtgt | attattgcgc | gcgcggccca | 300 |
| gtttattcta | gcgttttcga | ctattggggc | cagggcaccc | tggtgacagt | ctcgagt    | 357 |

65

<210> 98  
<211> 363  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>

# ES 2 906 823 T3

<223> C40M18 VH ADN

<400> 98

|    |                                                                    |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 5  | gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg | 60  |
|    | tcttgtgccg ccagcggcctt caccttcagc agctacgcta tgagctgggt ccgacaggcc | 120 |
|    | cctggcaagg gactggaatg ggtgtccatc atcaacaaca acgtgggccg gacctactac  | 180 |
| 10 | gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac  | 240 |
|    | ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc  | 300 |
| 15 | ggcgattact actactacgg catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca  | 360 |
|    | tct                                                                | 363 |

20 <210> 99  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> C40M17 VH ADN

<400> 99

|    |                                                                    |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 30 | gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg | 60  |
|    | tcttgtgccg ccagcggcctt caccttcagc agctacgcta tgagctgggt ccgacaggcc | 120 |
|    | cctggcagag gactcgagtg ggtgtccacc atcaacaaca gcggcggagg cacctactac  | 180 |
| 35 | gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac  | 240 |
|    | ctgcacatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc  | 300 |
| 40 | ggcaagtact actactatgc catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca  | 360 |
|    | tct                                                                | 363 |

45 <210> 100  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> C40M12 VH ADN

<400> 100

|    |                                                                    |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 55 | gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg | 60  |
|    | tcttgtgccg ccagcggcctt caccttcggc agctacgcta tgagctgggt ccgacaggcc | 120 |
|    | cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg atcagcgaca gcggcggcag aacctactac  | 180 |
| 60 | gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggact acagcaagaa caccctgtac  | 240 |
|    | ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc  | 300 |
|    | ggcgattact actactacgg catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca  | 360 |
| 65 | tct                                                                | 363 |

<210> 101  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M9 VH ADN

<400> 101

```

cagctccagc tgcaggaatc tggccctggc ctggtcaagc ccagcgagat cctgagcctg      60
acctgtaccg tgtccggcgg cagcatcagc agcagctctt actactgggg ctggatccgg      120
cagcctcccg gcaagggact ggaatggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac      180
tacagcccca gcctgaagtc cagagtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc      240
tccctgaagc tgaacagcgt gacagccgcc gacaccgccg tgtactactg cgccaagggc      300
ttcagattcg attactgggg ccagggcacc ctggtcaccg tgtcatct      348

```

<210> 102  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M105 VH ADN

<400> 102

```

cagctgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg      60
acctgcaccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcagct actactgggg ctggatccgg      120
cagccccccg gcaagggcct ggagtggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac      180
tacagcccca gcctgaagag ccgggtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc      240
agcctgaagc tgagcagcgt gaccgccgcc gacaccgccg tgtactactg cgccccgggc      300
ttccggttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagc      348

```

<210> 103  
<211> 348  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M121 VH ADN

<400> 103

# ES 2 906 823 T3

5  
10  
cagctgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg 60  
acctgcaccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcagct actactgggg ctggatccgg 120  
cagccccccg gcaagggcct ggagtggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac 180  
tacagcccca gcctgaagag cgggtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc 240  
agcctgaagc tgagcagcgt gaccgccgcc gacaccgccg tgtactactg cgccaagggc 300  
ttccggttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagc 348

15  
<210> 104  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

20  
<220>  
<223> C40M67 VL DNA

25  
30  
35  
gaaattgtgc tgaccagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60  
ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttaa aatagcagtc tggcgtggtg tcagcagaaa 120  
ccggggccagg cgccgcgcct gctgatttat actgcgagca gccgcgcgac cggcattccg 180  
gatcgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttaccc tgaccattag ccgcctggaa 240  
ccggaagatt ttgcggtgta ttattgccag cagtcctccg cacctccgtg gacttttggc 300  
cagggcacca aagtggaaat taaa 324

40  
<210> 105  
<211> 339  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M66 VL DNA

45  
50  
55  
gacatcgtga tgaccagag ccccgacagc ctggccgtga gcctgggcca gcggggccacc 60  
atcaactgca agagcagcca gagcgtgctg tacagcagca acaacaagaa ctacctggcc 120  
tggtaccagc agaagcccgg ccagccccc aagctgctga tctactgggc cagcaccggg 180  
gagagcggcg tgcccagacc gttagcggc agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc 240  
atcagcagcc tgcaggccga ggacgtggcc gtgtactact gccagcagta ctacagcacc 300  
cccctgacct tcggccaggg caccaaggtg gagatcaag 339

60  
<210> 106  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

65  
<220>  
<223> C40M59 VL DNA

<400> 106

|    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
|    | gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gctggggcga ccgggtgacc   | 60  |
| 5  | atcacctgcc gggccagcca gagcatcagc agctacctga actggtacca gcagaagccc | 120 |
|    | ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gccagcagcc tgcagagcgg cgtgcccagc | 180 |
| 10 | cggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagccc  | 240 |
|    | gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agctacagca cccccctgac ctctggccag | 300 |
|    | ggcaccaagg tggagatcaa g                                           | 321 |

<210> 107

<211> 318

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40M18 VL ADN

<400> 107

|    |                                                                     |     |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----|
|    | tcctacgagc tgaccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc    | 60  |
|    | acctgtagcg gcgacaagct gggcgacaaa tacgtgtgct ggtatcagca gaagcccggc   | 120 |
| 30 | cagagccccg tgggtggtcat ctaccaggac agcaagaggc ccagcggcat ccccagagaga | 180 |
|    | ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg   | 240 |
|    | gacgaggcct actactactg ccaggcttgg gtgtccagca ccgtggtgtt tggcggaggc   | 300 |
| 35 | accaagctga ccgtgctg                                                 | 318 |

<210> 108

<211> 318

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40M17 VL ADN

<400> 108

|    |                                                                    |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----|
|    | tcctacgagc tgaccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc   | 60  |
| 50 | acctgtagcg gcgacaagct gggcgataag tacgcctgct ggtatcagca gaagcccggc  | 120 |
|    | cagagccccg tgctggtcat ctaccaggac agcagaaggc ccagcggcat ccccagagaga | 180 |
| 55 | ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg  | 240 |
|    | gacgaggccg attactattg tcaggcctgg gccagcagca ccgtggtgtt tggcggcgga  | 300 |
|    | acaaagctga ccgtgctg                                                | 318 |

<210> 109

<211> 318

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40M12 VL ADN

<400> 109

|    |                                                                    |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 5  | tcctacgagc tgaccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc   | 60  |
|    | atctgcagcg gcgacaagct gggcgacaaa tacgtgtgct ggtatcagca gaagcccggc  | 120 |
|    | cagagccccg tgggtgtcat ctaccagac aacaagaggc ccagcggcat ccccgagaga   | 180 |
| 10 | ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg  | 240 |
|    | gacgaggccg actactactg ccagggtctgg gacagcagca ccgtggtgtt tggcgagggc | 300 |
| 15 | accaagctga ccgtgctg                                                | 318 |

<210> 110

<211> 330

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40M9 VL ADN

25

<400> 110

|    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
|    | cagtctgccc tgacacagcc tctagcggc tctggtctc ctggccagag cgtgaccatc   | 60  |
| 30 | agctgtaccg gcaccagctc cgacgtgggc ggctacaact acgtgtcctg gtatcagcag | 120 |
|    | caccccgcca agggccctaa gctgatgac tacgaggtgt ccaagcggcc cagcggcgtg  | 180 |
|    | ccagatagat tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgacagt gtctggactg | 240 |
| 35 | caggccgagg acgaggccga ctactactgt agcagctacg ccggcagcaa caacctggtg | 300 |
|    | ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg                                  | 330 |

40

<210> 111

<211> 318

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> C40M102 VL ADN

<400> 111

|    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 50 | agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgagcc ccggccagac cgccagcatc   | 60  |
|    | acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgtgct ggtaccagca gaagcccggc | 120 |
|    | cagagccccg tgctggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat ccccgagcgg | 180 |
| 55 | ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg | 240 |
|    | gacgaggccg actactactg ccaggcctgg gtgagcagca ccgtggtgtt cggcggcggc | 300 |
| 60 | accaagctga ccgtgctg                                               | 318 |

<210> 112

<211> 318

65 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

# ES 2 906 823 T3

<220>  
<223> C40M103 VL ADN

<400> 112

|    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 5  | agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgagcc ccggccagac cgccagcatc   | 60  |
|    | acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgagct ggtaccagca gaagcccggc | 120 |
| 10 | cagagccccc tgctggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat ccccgagcgg | 180 |
|    | ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg | 240 |
|    | gacgagggcg actactactg ccaggcctgg gtgagcagca ccgtggtgtt cggcggcggc | 300 |
| 15 | accaagctga ccgtgctg                                               | 318 |

<210> 113  
<211> 318  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M104 VL ADN

<400> 113

|    |                                                                    |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 30 | agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgagcc ccggccagac cgccagcatc    | 60  |
|    | acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgagct ggtaccagca gaagcccggc  | 120 |
|    | cagagccccc tgggtggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat ccccgagcgg | 180 |
| 35 | ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg  | 240 |
|    | gacgagggcct actactactg ccaggcctgg gtgagcagca ccgtggtgtt cggcggcggc | 300 |
|    | accaagctga ccgtgctg                                                | 318 |

<210> 114  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Cadena pesada C40M67

<400> 114

# ES 2 906 823 T3

5

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

10

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

15

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

20

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

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

25

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

30

Ala Lys His Val Asp Phe Tyr Arg Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

35

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

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

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 Glu Glu Met 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 |     |
| 5  | Ser                        | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu |
|    | 385                        |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| 10 | Asp                        | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys |
|    |                            |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| 15 | Ser                        | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu |
|    |                            |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| 20 | Ala                        | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly |
|    |                            | 435 |     |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
|    | Lys                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 25 | <210> 115                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <211> 452                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <212> PRT                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <213> Secuencia artificial |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 30 | <220>                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <223> Cadena pesada C40M66 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <400> 115                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 35 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 40 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 45 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 55 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 60 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

# ES 2 906 823 T3

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1  | Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ser |
|    |     |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| 5  | Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Gly | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |
|    |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |
| 10 | Ala | Ile | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
|    |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| 15 | Gly | Gly | Ile | Ile | Pro | Ile | Phe | Gly | Thr | Ala | Asn | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |
|    |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| 20 | Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Glu | Ser | Thr | Ser | Thr | Ala | Tyr |
|    | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| 25 | Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|    |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| 30 | Ala | Arg | Val | Arg | Tyr | Ser | Ala | Trp | Tyr | Arg | Asp | Ser | Leu | Asp | Tyr | Trp |
|    |     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| 35 | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro |
|    |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| 40 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 45 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 55 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 60 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 5  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 10  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 15  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 20  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 25  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 30  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
 225 230 235 240  
 35  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 40  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 260 265 270  
 45  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285  
 50  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 55  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320  
 60  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 65  
 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

# ES 2 906 823 T3

|    | 370   |                      | 375 |     | 380 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 5  | Glu   | Trp                  | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro |
|    | 385   |                      |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| 10 | Pro   | Val                  | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr |
|    |       |                      |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| 15 | Val   | Asp                  | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val |
|    |       |                      |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| 20 | Met   | His                  | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu |
|    |       |                      | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
| 25 | Ser   | Pro                  | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | 450   |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <210> | 116                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <211> | 452                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <212> | PRT                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 30 | <213> | Secuencia artificial |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <220> |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <223> | Cadena pesada C40M63 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 35 | <400> | 116                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 40 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 45 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 55 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 60 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65 |       |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

# ES 2 906 823 T3

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ser |
|    | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| 5  | Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Gly | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |
|    |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| 10 | Ala | Ile | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
|    |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| 15 | Gly | Gly | Ile | Ile | Pro | Ile | Phe | Gly | Thr | Ala | Asn | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |
|    |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| 20 | Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Glu | Ser | Thr | Ser | Thr | Ala | Tyr |
|    | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| 25 | Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|    |     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| 30 | Ala | Arg | Val | Gly | His | Pro | Ala | Trp | Trp | Arg | Asp | Ser | Leu | Asp | Tyr | Trp |
|    |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| 35 | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro |
|    |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| 40 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 45 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 55 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 60 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

5

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

10

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

15

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

20

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

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

25

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

30

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

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

35

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

40

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

45

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

50

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

55

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

60

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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

65

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

ES 2 906 823 T3

|    |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|----|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
|    |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 5  | Glu                        | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro |  |
|    | 385                        |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| 10 | Pro                        | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr |  |
|    |                            |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |
| 15 | Val                        | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val |  |
|    |                            |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |
| 20 | Met                        | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu |  |
|    |                            |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |
| 25 | Ser                        | Pro | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    |                            |     | 450 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 30 | <210> 117                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <211> 452                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <212> PRT                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <213> Secuencia artificial |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 35 | <220>                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <223> Cadena pesada C40M62 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 40 | <400> 117                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 45 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 50 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 55 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 60 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 65 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 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 | Ser | Tyr | 20  | 25  | 30  |    |
| Ala | Ile | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met | 35  | 40  | 45  |    |
| Gly | Gly | Ile | Ile | Pro | Ile | Phe | Gly | Thr | Ala | Asn | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe | 50  | 55  | 60  |    |
| Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Glu | 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 | Val | Ala | Asn | Ala | Ala | Tyr | Phe | Arg | Ser | Gly | Leu | Asp | Tyr | Trp | 100 | 105 | 110 |    |
| Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | 115 | 120 | 125 |    |

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 5  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 10  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 15  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 20  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 25  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 30  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
 225 230 235 240  
 35  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 40  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 260 265 270  
 45  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285  
 50  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 55  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320  
 60  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 65  
 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

ES 2 906 823 T3

|    |                                                                                                                                                   |     |     |  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
|    | 370                                                                                                                                               | 375 | 380 |  |
| 5  | Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro<br>385                      390                      395                      400 |     |     |  |
| 10 | Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr<br>405                      410                      415                          |     |     |  |
| 15 | Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val<br>420                      425                      430                          |     |     |  |
| 20 | Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu<br>435                      440                      445                          |     |     |  |
| 25 | Ser Pro Gly Lys<br>450                                                                                                                            |     |     |  |
| 30 | <210> 118<br><211> 454<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial                                                                                 |     |     |  |
| 35 | <220><br><223> Cadena pesada C40M59                                                                                                               |     |     |  |
| 40 |                                                                                                                                                   |     |     |  |
| 45 |                                                                                                                                                   |     |     |  |
| 50 |                                                                                                                                                   |     |     |  |
| 55 |                                                                                                                                                   |     |     |  |
| 60 |                                                                                                                                                   |     |     |  |
| 65 |                                                                                                                                                   |     |     |  |

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Gln | Val | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Ala | Glu | Val | Lys | Lys | Pro | Gly | Ser |
|    | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| 5  | Ser | Val | Lys | Val | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Gly | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |
|    |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| 10 | Trp | Ile | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
|    |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| 15 | Gly | Tyr | Ile | Ile | Pro | Ile | Ser | Gly | Thr | Ala | Arg | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |
|    |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| 20 | Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Glu | Ser | Thr | Ser | Thr | Ala | Tyr |
|    | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| 25 | Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|    |     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| 30 | Ala | Arg | Glu | Pro | Gly | Tyr | Ser | Ser | Gly | Leu | Ser | Val | Asp | Tyr | Phe | Asp |
|    |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| 35 | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys |
|    |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| 40 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 45 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 55 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 60 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

5

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

10

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

15

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

20

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

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

25

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

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

30

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

35

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

40

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

45

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

50

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

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

55

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

60

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

65

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

ES 2 906 823 T3

[illegible]

# ES 2 906 823 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

```

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

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 Glu Glu Met 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 |     |     |     |     |  |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 5  | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu |  |
|    | 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| 10 | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys |  |
|    |     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |
| 15 | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu |  |
|    |     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |
| 20 | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly |  |
|    |     | 435 |     |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |
|    | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

<210> 120  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Cadena pesada C40M56  
 <400> 120

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Glu | Val | Gln | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
|    | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| 5  | Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |
|    |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| 10 | Ala | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
|    |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| 15 | Ser | Ala | Ile | Ser | Gly | Ser | Gly | Gly | Ser | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
|    | 50  |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| 20 | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |
|    | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| 25 | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|    |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| 30 | Ala | Arg | Gly | Pro | Val | Tyr | Ser | Leu | Val | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly |
|    |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| 35 | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe |
|    |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| 40 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 45 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 55 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 60 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu |
|    | 130 |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| 5  | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp |
|    | 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| 10 | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu |
|    |     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| 15 | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser |
|    |     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| 20 | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro |
|    |     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| 25 | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys |
|    | 210 |     |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| 30 | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro |
|    | 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| 35 | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser |
|    |     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| 40 | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp |
|    |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| 45 | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn |
|    |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| 50 | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val |
|    | 290 |     |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| 55 | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu |
|    | 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| 60 | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys |
|    |     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| 65 | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr |
|    |     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| 70 | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr |
|    |     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| 75 | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu |

|    |            |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|------------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Ser        | Asn                  | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu |
| 5  | 385        |                      |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
|    | Asp        | Ser                  | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys |
| 10 |            |                      |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
|    | Ser        | Arg                  | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu |
| 15 |            |                      |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
|    | Ala        | Leu                  | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly |
| 20 |            |                      | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
|    | <b>Lys</b> |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 25 | <210>      | 121                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <211>      | 454                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <212>      | PRT                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <213>      | Secuencia artificial |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 30 | <220>      |                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <223>      | Cadena pesada C40M55 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    | <400>      | 121                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 35 | 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 | Ser | Tyr |
| 40 |            |                      |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
|    | Ala        | Ile                  | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Gln | Gly | Leu | Glu | Trp | Met |
| 45 |            |                      | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
|    | Gly        | Gly                  | Ile | Ile | Pro | Ile | Phe | Gly | Thr | Ala | Asn | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |
| 50 |            | 50                   |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
|    | Gln        | Gly                  | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Glu | Ser | Thr | Ser | Thr | Ala | Tyr |
| 55 |            | 65                   |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
|    | Met        | Glu                  | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|    |            |                      |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| 60 | Ala        | Arg                  | Asp | Gly | Tyr | Arg | Arg | Tyr | Gly | Ile | Gly | Arg | Tyr | Gly | Phe | Asp |
|    |            |                      |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
|    | Tyr        | Trp                  | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys |
| 65 |            |                      | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 906 823 T3

[illegible]

# ES 2 906 823 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Glu | Val | Gln | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly | 1   | 5   | 10  | 15 |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr | 20  | 25  | 30  |    |
| Ala | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val | 35  | 40  | 45  |    |
| Ser | Ala | Ile | Ser | Gly | Ser | Gly | Gly | Ser | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val | 50  | 55  | 60  |    |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr | 65  | 70  | 75  | 80 |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys | 85  | 90  | 95  |    |
| Ala | Arg | Gly | Pro | Val | Tyr | Ser | Ser | Val | Phe | Asp | Tyr | 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  
 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 Glu Glu Met 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 |     |     |     |     |  |
| 5  | Ser                        | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu |  |
|    | 385                        |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| 10 | Asp                        | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys |  |
|    |                            |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |
| 15 | Ser                        | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu |  |
|    |                            |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |
| 20 | Ala                        | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly |  |
|    |                            | 435 |     |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |
| 25 | Lys                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <210> 123                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <211> 451                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <212> PRT                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 30 | <213> Secuencia artificial |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <220>                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <223> Cadena pesada C40M18 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 35 | <400> 123                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 40 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 45 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 50 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 55 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 60 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 65 |                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

# ES 2 906 823 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |  |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |  |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |
| Ala | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |  |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |
| Ser | Ile | Ile | Asn | Asn | Asn | Val | Gly | Arg | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |  |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |  |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |
| Ala | Lys | Glu | Gly | Gly | Asp | Tyr | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Met | Asp | Val | Trp | Gly |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser |  |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
355 360 365

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

|    |                                                                                                                         |                                                                                                                     |     |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--|
|    | 370                                                                                                                     | 375                                                                                                                 | 380 |  |
| 5  | Trp<br>385                                                                                                              | Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro<br>390                       395                    400 |     |  |
| 10 | Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val<br>405                       410                    415 |                                                                                                                     |     |  |
| 15 | Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met<br>420                       425                    430 |                                                                                                                     |     |  |
| 20 | His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser<br>435                       440                    445 |                                                                                                                     |     |  |
| 25 | Pro Gly Lys<br>450                                                                                                      |                                                                                                                     |     |  |
| 30 | <210> 124<br><211> 451<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial                                                       |                                                                                                                     |     |  |
| 35 | <220><br><223> Cadena pesada C40M17                                                                                     |                                                                                                                     |     |  |
| 40 |                                                                                                                         |                                                                                                                     |     |  |
| 45 |                                                                                                                         |                                                                                                                     |     |  |
| 50 |                                                                                                                         |                                                                                                                     |     |  |
| 55 |                                                                                                                         |                                                                                                                     |     |  |
| 60 |                                                                                                                         |                                                                                                                     |     |  |
| 65 |                                                                                                                         |                                                                                                                     |     |  |

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
|    | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| 5  | Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |
|    |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| 10 | Ala | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Arg | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
|    |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| 15 | Ser | Thr | Ile | Asn | Asn | Ser | Gly | Gly | Gly | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
|    | 50  |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| 20 | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |
|    | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| 25 | Leu | His | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|    |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| 30 | Ala | Lys | Glu | Gly | Gly | Lys | Tyr | Tyr | Tyr | Tyr | Ala | Met | Asp | Val | Trp | Gly |
|    |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| 35 | Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser |
|    |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| 40 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 45 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 55 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 60 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
|    | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala |  |
|    | 130 |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |
| 5  | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val |  |
|    | 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |
| 10 | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala |  |
|    |     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |
| 15 | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val |  |
|    |     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |
| 20 | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His |  |
|    |     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |
| 25 | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys |  |
|    | 210 |     |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |
| 30 | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly |  |
|    | 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |
| 35 | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met |  |
|    |     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |
| 40 | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His |  |
|    |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |
| 45 | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val |  |
|    |     | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |
| 50 | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr |  |
|    | 290 |     |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |
| 55 | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly |  |
|    | 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |
| 60 | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile |  |
|    |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |     |  |
| 65 | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val |  |
|    |     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |  |
| 70 | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser |  |
|    |     | 355 |     |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |
| 75 | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu |  |

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | 370                                                               |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| 5  | Trp                                                               | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro |
|    | 385                                                               |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| 10 | Val                                                               | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val |
|    |                                                                   |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| 15 | Asp                                                               | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met |
|    |                                                                   |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| 20 | His                                                               | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser |
|    |                                                                   |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
| 25 | Pro                                                               | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    |                                                                   |     | 450 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 30 | <210> 125<br><211> 451<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 35 | <220><br><223> Cadena pesada C40M12<br><400> 125                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 40 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 45 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 55 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 60 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

# ES 2 906 823 T3

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1   | Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| 5   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| 20  | Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Gly | Ser | Tyr |
| 25  |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| 35  | Ala | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
| 40  |     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| 50  | Ser | Val | Ile | Ser | Asp | Ser | Gly | Gly | Arg | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
| 55  |     |     |     | 50  |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| 65  | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Tyr | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |
| 70  |     |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| 85  | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| 90  |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |
| 100 | Ala | Lys | Glu | Gly | Gly | Asp | Tyr | Tyr | Tyr | Tyr | Gly | Met | Asp | Val | Trp | Gly |
| 105 |     |     |     | 100 |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |     |
| 115 | Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser |
| 120 |     |     |     | 115 |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

65 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 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
355 360 365

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

ES 2 906 823 T3

[illegible]

# ES 2 906 823 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Leu | Gln | Leu | Gln | Glu | Ser | Gly | Pro | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Ser | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ile | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Ser | Ser | Ser |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Tyr | Tyr | Trp | Gly | Trp | Ile | Arg | Gln | Pro | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Trp | Ile | Gly | Asn | Ile | Tyr | Tyr | Arg | Gly | Asp | Thr | Tyr | Tyr | Ser | Pro | Ser |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Leu | Lys | Ser | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Val | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Gln | Phe |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Ser | Leu | Lys | Leu | Asn | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Cys | Ala | Lys | Gly | Phe | Arg | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

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

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

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

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
225 230 235 240

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

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

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 |     |     |     |     |  |
| 5  | Gln                         | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp |  |
|    | 385                         |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| 10 | Gly                         | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp |  |
|    |                             |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |
| 15 | Gln                         | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His |  |
|    |                             |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |
| 20 | Asn                         | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |  |
|    |                             |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |
| 25 | <210> 127                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <211> 446                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <212> PRT                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <213> Secuencia artificial  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 30 | <220>                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <223> Cadena pesada C40M105 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <400> 127                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 35 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 40 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 45 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 50 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 55 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 60 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 65 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

1 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu  
 5 5 10 15  
 5 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 10 Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
 35 40 45  
 15 Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser  
 50 55 60  
 20 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe  
 65 70 75 80  
 25 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 85 90 95  
 30 Cys Ala Arg Gly Phe Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 35 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala  
 115 120 125  
 40 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu  
 130 135 140  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

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

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

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
225 230 235 240

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

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

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

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

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | 385                                                               |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |     |
| 5  | Gly                                                               | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp |
|    |                                                                   |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| 10 | Gln                                                               | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His |
|    |                                                                   |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| 15 | Asn                                                               | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |
|    |                                                                   |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
| 20 | <210> 128<br><211> 446<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 25 | <220><br><223> Cadena pesada C40M121                              |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 30 | <400> 128                                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 35 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 40 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 45 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 55 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 60 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

|    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | Gln | Leu | Gln | Leu | Gln | Glu | Ser | Gly | Pro | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Ser | Glu |
|    | 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| 5  | Thr | Leu | Ser | Leu | Thr | Cys | Thr | Val | Ser | Gly | Gly | Ser | Ile | Ser | Ser | Ser |
|    |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| 10 | Ser | Tyr | Tyr | Trp | Gly | Trp | Ile | Arg | Gln | Pro | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu |
|    |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| 15 | Trp | Ile | Gly | Asn | Ile | Tyr | Tyr | Arg | Gly | Asp | Thr | Tyr | Tyr | Ser | Pro | Ser |
|    | 50  |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| 20 | Leu | Lys | Ser | Arg | Val | Thr | Ile | Ser | Val | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Gln | Phe |
|    | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| 25 | Ser | Leu | Lys | Leu | Ser | Ser | Val | Thr | Ala | Ala | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr |
|    |     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| 30 | Cys | Ala | Lys | Gly | Phe | Arg | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |
|    |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| 35 | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala |
|    |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| 40 | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu |
|    |     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| 45 | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly |
|    | 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

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

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
225 230 235 240

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

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

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

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

# ES 2 906 823 T3

|    |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|----|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
|    |                             |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |     |  |
| 5  | Gln                         | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His |  |
|    |                             |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |
| 10 | Asn                         | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |  |
|    |                             |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |
| 15 | <210> 129                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <211> 446                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <212> PRT                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <213> Secuencia artificial  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 20 | <220>                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <223> Cadena pesada C40M126 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|    | <400> 129                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 25 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 30 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 35 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 40 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 45 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 50 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 55 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 60 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 65 |                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

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

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
225 230 235 240

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

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

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
405 410 415

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

# ES 2 906 823 T3

420

425

430

5

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

10

<210> 130  
<211> 215  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15

<220>  
<223> Cadena ligera C40M67  
  
<400> 130

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

<210> 131  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

&lt;223&gt; Cadena ligera C40M66

&lt;400&gt; 131

```

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

10     Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
          20          25          30

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

20     Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
          50          55          60

25     Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
      65          70          75          80

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

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

40     Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
          115         120         125

45     Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
          130         135         140

50     Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
      145         150         155         160

55     Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
          165         170         175

60     Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
          180         185         190

65     Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
          195         200         205

70     Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          210         215         220

```

&lt;210&gt; 132

&lt;211&gt; 214

# ES 2 906 823 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cadena ligera C40M59

<400> 132

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Ser Tyr Ser Thr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 133  
 <211> 212  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Cadena ligera C40M18

<400> 133

```

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1      5      10      15

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

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr
      35      40      45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50      55      60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65      70      75      80

Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Val Ser Ser Thr Val Val
      85      90      95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100      105      110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115      120      125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130      135      140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
    
```

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|    | 145                                                               |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |
| 5  | Thr                                                               | Thr | Thr | Pro | Ser | Lys | Gln | Ser | Asn | Asn | Lys | Tyr | Ala | Ala | Ser | Ser |
|    |                                                                   |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| 10 | Tyr                                                               | Leu | Ser | Leu | Thr | Pro | Glu | Gln | Trp | Lys | Ser | His | Arg | Ser | Tyr | Ser |
|    |                                                                   |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| 15 | Cys                                                               | Gln | Val | Thr | His | Glu | Gly | Ser | Thr | Val | Glu | Lys | Thr | Val | Ala | Pro |
|    |                                                                   |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| 20 | Thr                                                               | Glu | Cys | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|    |                                                                   | 210 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 25 | <210> 134<br><211> 212<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 30 | <220><br><223> Cadena ligera C40M17<br><400> 134                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 35 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 40 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 45 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 50 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 55 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 60 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 65 |                                                                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

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

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr  
35 40 45

Gln Asp Ser Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Ala Ser Ser Thr Val Val  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn  
115 120 125

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val  
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu  
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser  
165 170 175

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser  
180 185 190

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro  
195 200 205

Thr Glu Cys Ser  
210

<210> 135  
<211> 212  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>

<223> Cadena ligera C40M12

<400> 135

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

<210> 136  
<211> 216  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<223> Cadena ligera C40M9

10

<400> 136

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe  
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser  
85 90 95

Asn Asn Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln  
100 105 110

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr  
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys  
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr  
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His  
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys  
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
210 215

<210> 137

<211> 212

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

# ES 2 906 823 T3

<223> Cadena ligera C40M102

<400> 137

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

# ES 2 906 823 T3

|    | 100                                                                                | 105 | 110 |  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|
| 5  | Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn<br>115 120 125     |     |     |  |
| 10 | Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val<br>130 135 140     |     |     |  |
| 15 | Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu<br>145 150 155 160 |     |     |  |
| 20 | Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser<br>165 170 175     |     |     |  |
| 25 | Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser<br>180 185 190     |     |     |  |
| 30 | Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro<br>195 200 205     |     |     |  |
| 35 | Thr Glu Cys Ser<br>210                                                             |     |     |  |
| 40 | <210> 138<br><211> 212<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial                  |     |     |  |
| 45 | <220><br><223> Cadena ligera C40M103                                               |     |     |  |
| 50 | <400> 138                                                                          |     |     |  |
| 55 |                                                                                    |     |     |  |
| 60 |                                                                                    |     |     |  |
| 65 |                                                                                    |     |     |  |

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

<210> 139  
 <211> 212  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>

&lt;223&gt; Cadena ligera C40M104

&lt;400&gt; 139

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

&lt;210&gt; 140

&lt;211&gt; 1347

&lt;212&gt; ADN

# ES 2 906 823 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40M67 HC ADN

<400> 140

|    |                                                                     |      |
|----|---------------------------------------------------------------------|------|
|    | gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cggcggcgag cctgcgcctg   | 60   |
| 10 | agctgcgcgg cgagcggcctt taccttttagc gactatgcga tgaactgggt gcgccaggcg | 120  |
|    | ccgggcaaaag gcctggaatg ggtgagcggg atcaagagcg gcggtagctc caaatattat  | 180  |
|    | gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat   | 240  |
| 15 | ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gaaacacgtt   | 300  |
|    | gacttttata gggccttgga ctattggggc cagggcaccc tggtagccgt gagcagcgcc   | 360  |
| 20 | tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc   | 420  |
|    | acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg   | 480  |
|    | aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga   | 540  |
| 25 | ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac   | 600  |
|    | atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa    | 660  |
| 30 | tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg   | 720  |
|    | tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag     | 780  |
|    | gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac  | 840  |
| 35 | gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc   | 900  |
|    | acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag   | 960  |
| 40 | tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa    | 1020 |
|    | gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg   | 1080 |
|    | accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc   | 1140 |
| 45 | gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacgcc tcccgtgctg    | 1200 |
|    | gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag   | 1260 |
|    | caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag   | 1320 |
| 50 | aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa                                       | 1347 |

<210> 141

<211> 1356

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40M66 HC ADN

<400> 141

|    |                                                                    |      |
|----|--------------------------------------------------------------------|------|
|    | caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg  | 60   |
|    | agctgcaaag cgagcggcgg cacctttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg  | 120  |
| 5  | ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgcgaactat  | 180  |
|    | gcgcagaaat ttcagggcgg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat  | 240  |
|    | atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgttcgg  | 300  |
| 10 | tattcggcgt ggtatagga ctctttggac tattggggcc agggcaccct ggtgacagtc   | 360  |
|    | tcgagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc tccccctgg caccctctc caagagcacc    | 420  |
| 15 | tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg  | 480  |
|    | gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccggc tgtcctacag   | 540  |
|    | tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc  | 600  |
| 20 | cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaa cccagcaaca ccaagggtga caagaaagtt   | 660  |
|    | gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg   | 720  |
| 25 | gggggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg    | 780  |
|    | acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc  | 840  |
|    | aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag | 900  |
| 30 | tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat   | 960  |
|    | ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc  | 1020 |
|    | atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg  | 1080 |
| 35 | gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc  | 1140 |
|    | gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct  | 1200 |
| 40 | cccggtctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc  | 1260 |
|    | aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac  | 1320 |
|    | tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa                            | 1356 |

45  
 <210> 142  
 <211> 1356  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50  
 <220>  
 <223> C40M63 HC ADN

55  
 <400> 142

60

65

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                    |      |
|----|--------------------------------------------------------------------|------|
|    | caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg  | 60   |
|    | agctgcaaag cgagcggcgg cacctttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg  | 120  |
| 5  | ccgggccagg gcctggaatg gatggggcgc attattccga tttttggcac cgcgaactat  | 180  |
|    | gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat  | 240  |
|    | atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgtaggc  | 300  |
| 10 | catccggctt ggtggcgtga ttcgttggac tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg  | 360  |
|    | agcagcgctt ccaccaaggg cccatcggtc tccccctgg caccctctc caagagcacc    | 420  |
| 15 | tctgggggca cagcgccctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg  | 480  |
|    | gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccgcc tgcctacag   | 540  |
|    | tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc  | 600  |
| 20 | cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaa cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt   | 660  |
|    | gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg  | 720  |
|    | gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg    | 780  |
| 25 | accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc   | 840  |
|    | aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag | 900  |
| 30 | tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat  | 960  |
|    | ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc  | 1020 |
| 35 | atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg  | 1080 |
|    | gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccagc   | 1140 |
|    | gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct  | 1200 |
| 40 | cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc  | 1260 |
|    | aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac  | 1320 |
|    | tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa                            | 1356 |

45

<210> 143  
 <211> 1356  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50

<220>  
 <223> C40M62 HC ADN

55

<400> 143

60

65

```

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg      60
agctgcaaag cgagcggcgg caccttttagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg      120
ccgggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgcgaactat      180
gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgcggatg aaagcaccag caccgcgtat      240
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgttggc      300
aacgctgcgt attttaggtc tggcttggac tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg      360
agcagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc tcccccttg caccctctc caagagcacc      420
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg      480
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag      540
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc      600
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaagggtga caagaaagtt      660
gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg      720
gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccg      780
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtgc      840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag      900
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat      960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc     1020
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg      1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc     1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct     1200
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc     1260
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac     1320
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa                                1356

```

<210> 144  
 <211> 1362  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> C40M59 HC ADN

<400> 144

|    |                                  |                                   |      |
|----|----------------------------------|-----------------------------------|------|
|    | caggtgcagc tgggtgcagag cggcgcgga | gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagt   | 60   |
|    | agctgcaaag cgagcggcgg caccttcagc | tcctactgga ttagctgggt gcgccaggcg  | 120  |
| 5  | ccgggccagg gcctggaatg gatgggctac | attattccga tcagtggcac tgcccgtac   | 180  |
|    | gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt | accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat  | 240  |
|    | atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat | accgcggtgt attattgcgc gcgcgaacca  | 300  |
| 10 | ggctacagta gtggcctgag cgttgactac | tttgattact ggggccaggg caccctggtg  | 360  |
|    | acagtctcga gtgcctccac caagggccca | tcggtcttcc ccctggcacc ctccccaag   | 420  |
|    | agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc | tgctgtgtca aggactactt cccgaaccg   | 480  |
| 15 | gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccttg | accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc  | 540  |
|    | ctacagtcct caggactcta ctccctcagc | agcgtgtgtga ccgtgccctc cagcagcttg | 600  |
| 20 | ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat  | cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag  | 660  |
|    | aaagttgagc ccaaactctg tgacaaaact | cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa   | 720  |
|    | ctcctggggg gaccgtcagt ctccctcttc | ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc   | 780  |
| 25 | tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg | gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc  | 840  |
|    | aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag | gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag  | 900  |
| 30 | gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc | agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg  | 960  |
|    | ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc | tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag  | 1020 |
|    | aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc | cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca  | 1080 |
| 35 | tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc | agcctgacct gcctgggtcaa aggttctat  | 1140 |
|    | cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc | aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc  | 1200 |
|    | acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc | ttcttctctt acagcaagct caccgtggac  | 1260 |
| 40 | aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc | tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac  | 1320 |
|    | aaccactaca cgcagaagag cctctccctg | tctccgggta aa                     | 1362 |

|    |                            |
|----|----------------------------|
| 45 | <210> 145                  |
|    | <211> 1347                 |
|    | <212> ADN                  |
|    | <213> Secuencia artificial |
| 50 |                            |
|    | <220>                      |
|    | <223> C40M58 HC ADN        |
| 55 | <400> 145                  |

60

65

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                    |      |
|----|--------------------------------------------------------------------|------|
|    | gaagtgcagc tgctggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cggcggcgag cctgcgcctg  | 60   |
|    | agctgcgcgg cgagcggcctt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg | 120  |
| 5  | ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg atcagcggct ccggtggctc cacatattat  | 180  |
|    | gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt tcacgagata acagcaaaaa caccctgtat  | 240  |
|    | ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgggtcca | 300  |
| 10 | gcatacacta tcgtttttga ttattggggc cagggcaccc tggtgacagt ctcgagtgcc  | 360  |
|    | tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc  | 420  |
| 15 | acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg  | 480  |
|    | aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga  | 540  |
|    | ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac  | 600  |
| 20 | atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac accaagggtg acaagaaagt tgagcccaaa   | 660  |
|    | tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg   | 720  |
|    | tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag   | 780  |
| 25 | gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac | 840  |
|    | gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc  | 900  |
| 30 | acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag  | 960  |
|    | tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa    | 1020 |
|    | gccaaagggc agccccgaga accacagggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg | 1080 |
| 35 | accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc  | 1140 |
|    | gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg  | 1200 |
|    | gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag  | 1260 |
| 40 | caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag  | 1320 |
|    | aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa                                      | 1347 |

45 <210> 146  
 <211> 1347  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> C40M56 HC ADN

<400> 146

55

60

65

5 gaagtgcagc tgctggaaag cggcgccggc ctggtgcagc cggcgccgag cctgcccctg 60  
 agctgcgcgg cgagcggcct taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg 120  
 10 cggggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg atcagcggct ccggtggctc cacatattat 180  
 gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt tcacgagata acagcaaaaa caccctgtat 240  
 ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcgggtg attattgcgc gcgcggctct 300  
 15 gtttattctc tggtttttga ctactggggc cagggcaccg ttgtgacagt ctcgagtgcc 360  
 tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420  
 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg 480  
 aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga 540  
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600  
 20 atctgcaacg tgaatcacia gccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 660  
 tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg 720  
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag 780  
 25 gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840  
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900  
 30 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgctc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960  
 tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa 1020  
 gccaaagggc agccccgaga accacagggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080  
 35 accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccg cgacatcgcc 1140  
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccggtctg 1200  
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260  
 40 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320  
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

45 <210> 147  
 <211> 1362  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> C40M55 HC ADN

55 <400> 147

caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccggaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtg 60  
 agctgcaaaag cgagcggcgg caccttcagc agctatgcga ttagctgggt gcgccaggcg 120

60

65

# ES 2 906 823 T3

5      ccggggccagg gcctggaatg gatgggcggc attattccga tttttggcac cgctaactac      180  
       gcgcagaaat ttcagggccg cgtgaccatt accgctgatg aaagcaccag caccgcgtat      240  
       atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgatggt      300  
       tatcggcggg atggcatcgg tcgttacggt ttcgattatt ggggccaggg caccctggtg      360  
 10      acagtctcga gtgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctccctccaag      420  
       agcacctctg ggggcacagc ggccttgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaaccg      480  
       gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggtgtgc      540  
 15      ctacagtccct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg      600  
       ggcaccacaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag      660  
       aaagttgagc ccaaactctg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa      720  
 20      ctccctggggg gaccgtcagt cttcctcttc ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgata      780  
       tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc      840  
       aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag      900  
 25      gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtccctc ccgtcctgca ccaggactgg      960  
       ctgaatggca aggagtacaa gtgcaagggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag      1020  
 30      aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca      1080  
       tcccgggagg agatgaccaa gaaccagggtc agcctgacct gcctggtcaa aggtttctat      1140  
       cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc      1200  
 35      acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttctctt acagcaagct caccgtggac      1260  
       aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac      1320  
 40      aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aa      1362

45      <210> 148  
       <211> 1347  
       <212> ADN  
       <213> Secuencia artificial  
       <220>  
       <223> C40M51 HC ADN  
 50      <400> 148

55

60

65

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                    |      |
|----|--------------------------------------------------------------------|------|
|    | gaagtgcagc tgctggaaaag cggcggcggc ctggtgcagc cggcgggcag cctgcgcctg | 60   |
|    | agctgcgcgg cgagcggcctt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaggcg | 120  |
| 5  | ccgggcaaag gcctggaatg ggtgagcgcg atcagcggct ccggtggctc cacatattat  | 180  |
|    | gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt tcacgagata acagcaaaaa caccctgtat  | 240  |
| 10 | ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggccca  | 300  |
|    | gtttattcta gcgttttcga ctattggggc cagggcaccc tggtgacagt ctcgagtgcc  | 360  |
|    | tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc  | 420  |
| 15 | acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg  | 480  |
|    | aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga | 540  |
| 20 | ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac  | 600  |
|    | atctgcaacg tgaatcacaa gccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa   | 660  |
|    | tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg   | 720  |
| 25 | tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag    | 780  |
|    | gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac | 840  |
|    | gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc  | 900  |
| 30 | acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag  | 960  |
|    | tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa   | 1020 |
| 35 | gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg  | 1080 |
|    | accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc  | 1140 |
|    | gtggagtggtg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccggtctg | 1200 |
| 40 | gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag  | 1260 |
|    | caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag  | 1320 |
|    | aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa                                      | 1347 |

45  
 <210> 149  
 <211> 1353  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50  
 <220>  
 <223> C40M18 HC ADN  
 55  
 <400> 149

60

65

5 gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60  
tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcta tgagctgggt ccgacaggcc 120  
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccatc atcaacaaca acgtgggccg gacctactac 180  
gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240  
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc 300  
10 ggcgattact actactacgg catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca 360  
tctgcctcca ccaaggggccc atcggctctc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420  
15 gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg 480  
tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc 540  
20 tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 600  
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660  
cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720  
25 ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc 780  
cctgaggtca catgctggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840  
30 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac 900  
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960  
aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020  
35 tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg 1080  
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac 1140  
atgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1200  
40 gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260  
tggcagcagg ggaacgtctt ctcctgtctc gtgatgcatg aggtctgtca caaccactac 1320  
45 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 150

<211> 1353

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40M17 HC ADN

<400> 150

|    |                                                                     |      |
|----|---------------------------------------------------------------------|------|
|    | gaggtgcagc tgggtggaatc tggcgggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg | 60   |
|    | tcttgtgccg ccagcggcctt caccttcagc agctacgcta tgagctgggt ccgacaggcc  | 120  |
| 5  | cctggcagag gactcgagtg ggtgtccacc atcaacaaca gcggcggagg cacctactac   | 180  |
|    | gccgacagcg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac   | 240  |
| 10 | ctgcacatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc   | 300  |
|    | ggcaagtact actactatgc catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca   | 360  |
|    | tctgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct  | 420  |
| 15 | gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg   | 480  |
|    | tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc   | 540  |
|    | tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag   | 600  |
| 20 | acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag   | 660  |
|    | cccaaattct gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg   | 720  |
| 25 | ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc    | 780  |
|    | cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac   | 840  |
|    | tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagacaa agccgcggga ggagcagtac  | 900  |
| 30 | aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc   | 960  |
|    | aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc    | 1020 |
| 35 | tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag    | 1080 |
|    | gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac   | 1140 |
|    | atcggcgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc    | 1200 |
| 40 | gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg   | 1260 |
|    | tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac   | 1320 |
|    | acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa                                | 1353 |

45

<210> 151  
 <211> 1353  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50

<220>  
 <223> C40M12 HC ADN

55

<400> 151

60

65

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                    |      |
|----|--------------------------------------------------------------------|------|
|    | gaggtgcagc tgggtggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg | 60   |
|    | tcttgtgccg ccagcggcctt caccttcggc agctacgcta tgagctgggt ccgacaggcc | 120  |
| 5  | cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg atcagcgaca gcggcggcag aacctactac  | 180  |
|    | gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggact acagcaagaa caccctgtac  | 240  |
| 10 | ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actattgtgc caaagagggc  | 300  |
|    | ggcgattact actactacgg catggacgtg tggggccagg gcaccaccgt gacagtgtca  | 360  |
|    | tctgcctcca ccaagggcc ctcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct   | 420  |
| 15 | gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg  | 480  |
|    | tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc  | 540  |
|    | tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcacccag  | 600  |
| 20 | acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag  | 660  |
|    | cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg  | 720  |
|    | ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc    | 780  |
| 25 | cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac  | 840  |
|    | tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac  | 900  |
| 30 | aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc  | 960  |
|    | aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc   | 1020 |
| 35 | tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag   | 1080 |
|    | gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac  | 1140 |
|    | atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc   | 1200 |
| 40 | gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg  | 1260 |
|    | tggcagcagg ggaacgtctt ctcagtctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac  | 1320 |
| 45 | acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa                               | 1353 |

<210> 152

<211> 1338

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> C40M9 HC ADN

<400> 152

|    |                                                                     |      |
|----|---------------------------------------------------------------------|------|
|    | cagctccagc tgcaggaatc tggccctggc ctggtcaagc ccagcgagat cctgagcctg   | 60   |
|    | acctgtaccg tgtccggcgg cagcatcagc agcagctctt actactgggg ctggatccgg   | 120  |
| 5  | cagcctcccg gcaagggact ggaatggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac   | 180  |
|    | tacagcccca gcctgaagtc cagagtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc   | 240  |
| 10 | tccttgaagc tgaacagcgt gacagccgcc gacaccggcg tgtactactg cgccaagggc   | 300  |
|    | ttcagattcg attactgggg ccagggcacc ctggtcaccg tgatcatctgc ctccaccaag  | 360  |
|    | ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc   | 420  |
| 15 | ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctgt gaactcaggc | 480  |
|    | gccctgacca gggcggtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc   | 540  |
|    | ctcagcagcg tgggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac  | 600  |
| 20 | gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagccaa atcttgtgac   | 660  |
|    | aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc   | 720  |
| 25 | ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc     | 780  |
|    | gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc   | 840  |
|    | gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt   | 900  |
| 30 | gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc   | 960  |
|    | aaggctctca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg    | 1020 |
|    | cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac    | 1080 |
| 35 | caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg   | 1140 |
|    | gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac    | 1200 |
| 40 | ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac   | 1260 |
|    | gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc   | 1320 |
|    | tcctgtctc cgggtaaa                                                  | 1338 |

45

<210> 153  
 <211> 1338  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50

<220>  
 <223> C40M105 HC ADN

55

<400> 153

60

65

|    |                                                                    |      |
|----|--------------------------------------------------------------------|------|
|    | cagctgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg  | 60   |
|    | acctgcaccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcagct actactgggg ctggatccgg  | 120  |
| 5  | cagccccccg gcaagggcct ggagtggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac  | 180  |
|    | tacagcccca gcctgaagag ccgggtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc  | 240  |
|    | agcctgaagc tgagcagcgt gaccgcccgc gacaccgccg tgtactactg cgccccgggc  | 300  |
| 10 | ttccggttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc ctccaccaag  | 360  |
|    | ggcccatcgg tcttccccct ggcaacctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc  | 420  |
| 15 | ctgggtgccc tggccaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgcgtg gaactcaggc | 480  |
|    | gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc  | 540  |
|    | ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagacctc catctgcaac  | 600  |
| 20 | gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac | 660  |
|    | aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc  | 720  |
|    | ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc    | 780  |
| 25 | gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacctt gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc  | 840  |
|    | gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt | 900  |
| 30 | gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc  | 960  |
|    | aaggctctca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg    | 1020 |
|    | cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac   | 1080 |
| 35 | caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg  | 1140 |
|    | gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac  | 1200 |
|    | ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggaggca gcaggggaac  | 1260 |
| 40 | gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc  | 1320 |
|    | tcctgtctc cgggtaaa                                                 | 1338 |

45

<210> 154  
 <211> 1338  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50

<220>  
 <223> C40M121 HC ADN

55

<400> 154

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                    |      |
|----|--------------------------------------------------------------------|------|
|    | cagctgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg  | 60   |
|    | acctgcaccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcagct actactgggg ctggatccgg  | 120  |
| 5  | cagccccccg gcaagggcct ggagtggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac  | 180  |
|    | tacagcccca gcctgaagag ccgggtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc  | 240  |
|    | agcctgaagc tgagcagcgt gaccgccgcc gacaccgccg tgtactactg cgccaagggc  | 300  |
| 10 | ttccggttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc ctccaccaag  | 360  |
|    | ggcccatcgg tcttccccct ggacccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc  | 420  |
|    | ctgggctgcc tggcgaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctgt gaactcaggc | 480  |
| 15 | gccctgacca gggcggtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc  | 540  |
|    | ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac  | 600  |
| 20 | gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagccaa atcttgtgac  | 660  |
|    | aaaactcaca catgcccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc   | 720  |
|    | ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc    | 780  |
| 25 | gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggtc cgtggacggc  | 840  |
|    | gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt   | 900  |
| 30 | gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc  | 960  |
|    | aaggctctca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg   | 1020 |
|    | cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac   | 1080 |
| 35 | caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca ggcacatcgc cgtggagtgg  | 1140 |
|    | gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac  | 1200 |
|    | ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac  | 1260 |
| 40 | gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc  | 1320 |
|    | tcctgtctc cgggtaaa                                                 | 1338 |

45 <210> 155  
 <211> 1338  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> C40M126 HC ADN

<400> 155

55

60

65

# ES 2 906 823 T3

5 cagctgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg 60  
 acctgcaccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcagct actactgggg ctggatccgg 120  
 cagccccccg gcaagggcct ggagtggatc ggcaacatct actaccgggg cgacacctac 180  
 tacagcccca gcctgaagag ccgggtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gaaccagttc 240  
 agcctgaagc tgagcagcgt gaccgcccgc gacaccgccg tgtactactg cgccaagggc 300  
 10 ttccggttcg actactgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc ctccaccaag 360  
 ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420  
 ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgcgtg gaactcaggc 480  
 15 gccctgacca gcggcgtgca caccctcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540  
 ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca ccagaccta catctgcaac 600  
 20 gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660  
 aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 720  
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 780  
 25 gtggtggtgg acgtggagca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840  
 gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900  
 30 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960  
 aaggtctcca acaaagccct ccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1020  
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctc ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080  
 35 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200  
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260  
 40 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320  
 tccctgtctc cgggtaaa 1338

45 <210> 156  
 <211> 645  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> C40M67 LC ADN

<400> 156

55 gaaattgtgc tgaccagag cccgggcacc ctgagcctga gccggggcga acgcgcgacc 60  
 ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgttaaa aatagcagtc tggcgtggta tcagcagaaa 120

60

65

# ES 2 906 823 T3

5                    ccggggccagg cgccgcgcct gctgatttat actgcgagca gccgcgcgac cggcattccg                    180  
                     gatcgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttaccc tgaccattag ccgcctggaa                    240  
 10                   ccggaagatt ttgcggtgta ttattgccag cagtcctccg cacctccgtg gacttttggc                    300  
                     cagggcacca aagtggaaat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg                    360  
                     ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc                    420  
 15                   tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc                    480  
                     caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacccctg                    540  
                     acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag                    600  
                     ggcttgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt                                            645

20                   <210> 157  
                     <211> 660  
                     <212> ADN  
                     <213> Secuencia artificial

25                   <220>  
                     <223> C40M66 LC ADN

30                   <400> 157

30                   gacatcgtga tgaccagag ccccgacagc ctggccgtga gcctgggga gcggggccacc                    60  
                     atcaactgca agagcagcca gagcgtgctg tacagcagca acaacaagaa ctacctggcc                    120  
                     tgggtaccagc agaagcccgg ccagccccc aaagtctgta tctactgggc cagcaccggg                    180  
 35                   gagagcggcg tgcccgaccg gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt caccctgacc                    240  
                     atcagcagcc tgcaggccga ggacgtggcc gtgtactact gccagcagta ctacagcacc                    300  
                     ccctgacct tggccaggg caccaagggt gagatcaagc ggaccgtggc cgcgccagc                    360  
 40                   gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gaaccgcaag cgtggtgtgc                    420  
                     ctgctgaaca acttctaccc cggggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg                    480  
 45                   cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc                    540  
                     ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcttgc                    600  
                     gaggtgaccc accagggcct gagcagccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc                    660

50                   <210> 158  
                     <211> 642  
                     <212> ADN  
                     <213> Secuencia artificial

55                   <220>  
                     <223> C40M59 LC ADN

60                   <400> 158

65

5  
10  
15  
20

|             |            |             |             |            |            |     |
|-------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|-----|
| gacatccaga  | tgacccagag | ccccagcagc  | ctgagcgcca  | gcgtgggcga | ccgggtgacc | 60  |
| atcacctgcc  | gggccagcca | gagcatcagc  | agctacctga  | actggtacca | gcagaagccc | 120 |
| ggcaaggccc  | ccaagctgct | gatctacgcc  | gccagcagcc  | tgcagagcgg | cgtgcccagc | 180 |
| cgggttcagcg | gcagcggcag | cggcacccgac | ttcacccctga | ccatcagcag | cctgcagccc | 240 |
| gaggacttcg  | ccacctacta | ctgccagcag  | agctacagca  | ccccctgac  | cttcggccag | 300 |
| ggcaccaagg  | tggagatcaa | gcggaccgtg  | gccgccccca  | gcgtgttcat | cttccccccc | 360 |
| agcgacgagc  | agctgaagag | cgggaaccgca | agcgtgggtgt | gcctgctgaa | caacttctac | 420 |
| ccccgggagg  | ccaaggtgca | gtggaagggtg | gacaacgccc  | tgcagagcgg | caacagccag | 480 |
| gagagcgtga  | ccgagcagga | cagcaaggac  | agcacctaca  | gcctgagcag | caccctgacc | 540 |
| ctgagcaagg  | ccgactacga | gaagcacaag  | gtgtacgctt  | gcgaggtgac | ccaccagggc | 600 |
| ctgagcagcc  | ccgtgaccaa | gagcttcaac  | cggggcgagt  | gc         |            | 642 |

25  
30

<210> 159  
<211> 636  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M18 LC ADN  
  
<400> 159

35  
40  
45  
50  
55

|            |             |            |            |            |            |     |
|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| tcctacgagc | tgacccagcc  | tccctccgtg | tctgtgtctc | ctggccagac | cgccagcatc | 60  |
| acctgtagcg | gcgacaagct  | gggcgacaaa | tacgtgtgct | ggtatcagca | gaagcccggc | 120 |
| cagagccccg | tgggtggtcat | ctaccaggac | agcaagaggc | ccagcggcat | ccccgagaga | 180 |
| ttcagcggca | gcaacagcgg  | caataccgcc | accctgacca | tcagcggcac | ccaggccatg | 240 |
| gacgaggcct | actactactg  | ccaggcttgg | gtgtccagca | ccgtgggtgt | tggcggaggc | 300 |
| accaagctga | ccgtgctggg  | tcagcccaag | gctgcacca  | gtgtcactct | gttcccggcc | 360 |
| tcctctgagg | agcttcaagc  | caacaaggcc | acactggtgt | gtctcataag | tgacttctac | 420 |
| ccgggagccg | tgacagtggc  | ctggaaggcc | gatagcagcc | ccgtcaaggc | gggagtggag | 480 |
| accaccacac | cctccaaaca  | aagcaacaac | aagtacgcgg | ccagcagcta | tctgagcctg | 540 |
| acgcctgagc | agtggaagtc  | ccacagaagc | tacagctgcc | aggtcacgca | tgaagggagc | 600 |
| accgtggaga | agacagtggc  | ccctacagaa | tggttca    |            |            | 636 |

60  
65

<210> 160  
<211> 636  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> C40M17 LC ADN  
  
<400> 160

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                     |     |
|----|---------------------------------------------------------------------|-----|
|    | tccctacgagc tgacccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc  | 60  |
| 5  | acctgtagcg ggcacaagct gggcgataag tacgcctgct ggtatcagca gaagcccggc   | 120 |
|    | cagagccccc tgctggatcat ctaccaggac agcagaaggc ccagcggcat ccccagagaga | 180 |
|    | ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg   | 240 |
| 10 | gacgaggccg attactattg tcaggcctgg gccagcagca ccgtggtgtt tggcggcgga   | 300 |
|    | acaaagctga ccgtgctggg tcagcccaag gctgcacca gtgtcactct gttcccggcc    | 360 |
|    | tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactggtgt gtctcataag tgacttctac    | 420 |
| 15 | ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag   | 480 |
|    | accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg   | 540 |
|    | acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaaggaggc   | 600 |
| 20 | accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca                             | 636 |

<210> 161  
 <211> 636  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> C40M12 LC ADN

<400> 161

|    |                                                                      |     |
|----|----------------------------------------------------------------------|-----|
|    | tccctacgagc tgacccagcc tccctccgtg tctgtgtctc ctggccagac cgccagcatc   | 60  |
| 35 | atctgcagcg ggcacaagct gggcgacaaa tacgtgtgct ggtatcagca gaagcccggc    | 120 |
|    | cagagccccc tgggtggatcat ctaccacgac aacaagaggc ccagcggcat ccccagagaga | 180 |
|    | ttcagcggca gcaacagcgg caataccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg    | 240 |
| 40 | gacgaggccg actactactg ccaggctctgg gacagcagca ccgtggtgtt tggcggaggc   | 300 |
|    | accaagctga ccgtgctggg tcagcccaag gctgcacca gtgtcactct gttcccggcc     | 360 |
| 45 | tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactggtgt gtctcataag tgacttctac     | 420 |
|    | ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag    | 480 |
|    | accaccacac cctccaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg    | 540 |
| 50 | acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaaggaggc    | 600 |
|    | accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca                              | 636 |

<210> 162  
 <211> 648  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> C40M9 LC ADN

<400> 162

# ES 2 906 823 T3

5  
10  
15  
20

|            |            |            |            |            |             |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-----|
| cagtctgccc | tgacacagcc | tcctagcgcc | tctggtcttc | ctggccagag | cgtgaccatc  | 60  |
| agctgtaccg | gcaccagctc | cgacgtgggc | ggctacaact | acgtgtcctg | gtatcagcag  | 120 |
| caccccgcca | aggcccctaa | gctgatgata | tacgaggtgt | ccaagcggcc | cagcggcgtg  | 180 |
| ccagatagat | tcagcggcag | caagagcggc | aacaccgcca | gcctgacagt | gtctggactg  | 240 |
| caggccgagg | acgaggccga | ctactactgt | agcagctacg | ccggcagcaa | caacctgggtg | 300 |
| ttcggcggag | gcaccaagct | gaccgtgctg | ggtcagccca | aggtgcacc  | cagtgtcact  | 360 |
| ctgttccgc  | cctcctctga | ggagcttcaa | gccacaagg  | ccacactggt | gtgtctcata  | 420 |
| agtgacttct | acccgggagc | cgtgacagtg | gcctggaagg | ccgatagcag | ccccgtcaag  | 480 |
| gcgggagtgg | agaccaccac | accctccaaa | caaagcaaca | acaagtacgc | ggccagcagc  | 540 |
| tatctgagcc | tgacgcctga | gcagtggaag | tcccacagaa | gctacagctg | ccagggtcacg | 600 |
| catgaaggga | gcaccgtgga | gaagacagtg | gcccctacag | aatgttca   |             | 648 |

25

<210> 163  
<211> 636  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30

<220>  
<223> C40M102 LC ADN  
  
<400> 163

35  
40  
45  
50

|            |            |            |            |            |            |     |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|
| agctacgagc | tgacccagcc | ccccagcgtg | agcgtgagcc | ccggccagac | cgccagcatc | 60  |
| acctgcagcg | gcgacaagct | ggcgacaag  | tacgtgtgct | ggtaccagca | gaagcccggc | 120 |
| cagagccccg | tgctggtgat | ctaccaggac | agcaagcggc | ccagcggcat | ccccgagcgg | 180 |
| ttcagcggca | gcaacagcgg | caacaccgcc | accctgacca | tcagcggcac | ccaggccatg | 240 |
| gacgaggccg | actactactg | ccaggcctgg | gtgagcagca | ccgtggtgtt | cggcggcggc | 300 |
| accaagctga | ccgtgctggg | tcagcccaag | gctgcacca  | gtgtcactct | gttcccgcgc | 360 |
| tcctctgagg | agcttcaagc | caacaaggcc | acactggtgt | gtctcataag | tgacttctac | 420 |
| ccgggagccg | tgacagtggc | ctggaaggcc | gatagcagcc | ccgtcaaggc | gggagtggag | 480 |
| accaccacac | cctccaaaca | aagcaacaac | aagtacgcgg | ccagcagcta | tctgagcctg | 540 |
| acgcctgagc | agtggaagtc | ccacagaagc | tacagctgcc | aggtcacgca | tgaagggagc | 600 |
| accgtggaga | agacagtggc | ccctacagaa | tggttca    |            |            | 636 |

55

<210> 164  
<211> 636  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

60

<220>  
<223> C40M103 LC ADN  
  
<400> 164

65

# ES 2 906 823 T3

|    |                                                                   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------|-----|
|    | agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgagcc ccggccagac cgccagcatc   | 60  |
|    | acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgagct ggtaccagca gaagcccggc | 120 |
| 5  | cagagccccg tgctggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat ccccgagcgg | 180 |
|    | ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg | 240 |
|    | gacgaggccg actactactg ccaggcctgg gtgagcagca ccgtggtgtt cggcggcggc | 300 |
| 10 | accaagctga ccgtgctggg tcagcccaag gctgcacca gtgtcactct gttcccggcc  | 360 |
|    | tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactggtgt gtctcataag tgacttctac  | 420 |
| 15 | ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag | 480 |
|    | accaccacac cctcaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg  | 540 |
|    | acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaaggagc  | 600 |
| 20 | accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca                           | 636 |

<210> 165  
 <211> 636  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> C40M104 LC ADN  
 <400> 165

|    |                                                                    |     |
|----|--------------------------------------------------------------------|-----|
|    | agctacgagc tgaccagcc cccagcgtg agcgtgagcc ccggccagac cgccagcatc    | 60  |
| 35 | acctgcagcg gcgacaagct gggcgacaag tacgtgagct ggtaccagca gaagcccggc  | 120 |
|    | cagagccccg tgggtggtgat ctaccaggac agcaagcggc ccagcggcat ccccgagcgg | 180 |
|    | ttcagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca tcagcggcac ccaggccatg  | 240 |
| 40 | gacgaggcct actactactg ccaggcctgg gtgagcagca ccgtggtgtt cggcggcggc  | 300 |
|    | accaagctga ccgtgctggg tcagcccaag gctgcacca gtgtcactct gttcccggcc   | 360 |
| 45 | tcctctgagg agcttcaagc caacaaggcc aactggtgt gtctcataag tgacttctac   | 420 |
|    | ccgggagccg tgacagtggc ctggaaggcc gatagcagcc ccgtcaaggc gggagtggag  | 480 |
|    | accaccacac cctcaaaca aagcaacaac aagtacgcgg ccagcagcta tctgagcctg   | 540 |
| 50 | acgcctgagc agtggaagtc ccacagaagc tacagctgcc aggtcacgca tgaaggagc   | 600 |
|    | accgtggaga agacagtggc ccctacagaa tgttca                            | 636 |

<210> 166  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Nivolumab VH

<400> 166

65

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

<210> 167

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Nivolumab VL

<400> 167

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

<210> 168  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Keytruda VH

<400> 168

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

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser  
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

<210> 169  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Keytruda VL

<400> 169

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

# ES 2 906 823 T3

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

<210> 170  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Durvalumab VH

<400> 170

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Arg | Tyr |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Trp | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Ala | Asn | Ile | Lys | Gln | Asp | Gly | Ser | Glu | Lys | Tyr | Tyr | Val | Asp | Ser | Val |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ala | Lys | Asn | Ser | Leu | Tyr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala | Arg | Glu | Gly | Gly | Trp | Phe | Gly | Glu | Leu | Ala | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
|     |     |     |     | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |

<210> 171  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Durvalumab VL

<400> 171

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser  
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro  
85 90 95

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

<210> 172

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Atezolizumab VH

<400> 172

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

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

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

|    | 35                                                                             | 40 | 45 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 5  | Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val<br>50 55 60    |    |    |
| 10 | Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr<br>65 70 75 80 |    |    |
| 15 | Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys<br>85 90 95    |    |    |
| 20 | Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr<br>100 105 110 |    |    |
| 25 | Leu Val Thr Val Ser Ser<br>115                                                 |    |    |
| 30 | <210> 173<br><211> 107<br><212> PRT<br><213> Secuencia artificial              |    |    |
| 35 | <220><br><223> Atezolizumab VL<br><br><400> 173                                |    |    |
| 40 | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly<br>1 5 10 15   |    |    |
| 45 | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala<br>20 25 30    |    |    |
| 50 | Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile<br>35 40 45    |    |    |
| 55 | Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly<br>50 55 60    |    |    |
| 60 | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro<br>65 70 75 80 |    |    |
| 65 | Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala<br>85 90 95    |    |    |
|    | Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys<br>100 105                         |    |    |

<210> 174  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Avelumab VH

<400> 174

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 175  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Avelumab VL

<400> 175

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
 20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
 35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
 85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
 100 105 110

## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo agonista aislado que se une específicamente al CD40 humano de SEQ ID NO: 75, que comprende una región variable de cadena pesada (HCDR) 1 de SEQ ID NO: 5, un HCDR2 de SEQ ID NO: NO: 10, un HCDR3 de SEQ ID NO: 18, una región variable de cadena ligera (LCDR) 1 de SEQ ID NO: 32, un LCDR2 de SEQ ID NO: 34 y un LCDR3 de SEQ ID NO: 47, donde el anticuerpo la cadena pesada comprende SEQ ID NO: 128 o 127, y la cadena ligera del anticuerpo comprende SEQ ID NO: 136.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo se une al CD40 humano de SEQ ID NO: 75 dentro de los residuos 46-64 de CD40 humano. y 75-76 de SEQ ID NO: 75.
3. El anticuerpo de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo tiene al menos una de las siguientes propiedades:
  - a) se une al CD40 humano de SEQ ID NO: 75 con una constante de disociación ( $K_D$ ) de  $5 \times 10^{-9}$  M o menos, cuando la  $K_D$  se mide utilizando el sistema ProteOn XPR36 a 25 °C en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco que contiene 0,01 % de polisorbato 20 (PS-20) y 100 µg/ml de albúmina de suero bovino; o
  - b) requiere entrecruzamiento para su actividad agonística en las células B y en las células dendríticas (CD), donde la actividad agonista en las células B se mide por la expresión de superficie de CD23 de células B y la actividad agonista en las CD se mide por la expresión de superficie de CD83 de CD en la presencia de F(ab')<sub>2</sub> anti-humano de entrecruzamiento a 20 µg/ml, cuando la expresión superficial de CD23 y CD83 se mide usando citometría de flujo.
4. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anticuerpo es un anticuerpo multiespecífico, opcionalmente en el que el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico.
5. Un inmunconjugado que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 unido a un agente citotóxico o un agente de formación de imágenes.
6. Una composición farmacéutica que comprende
  - a) el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable; o
  - b) el inmunconjugado de la reivindicación 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Un polinucleótido
  - a) que codifica la cadena pesada de anticuerpo de SEQ ID NO: 128 o 127, y la cadena ligera de anticuerpo de SEQ ID NO: 136; o
  - b) que comprende la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: 153 o 154, y SEQ ID NO: 162.
8. Un vector que comprende un polinucleótido de la reivindicación 7.
9. Una célula huésped que comprende:
  - a) el vector de la reivindicación 8;
  - b) un vector que comprende un polinucleótido que codifica la cadena pesada del anticuerpo de SEQ ID NO: 127 o 128 y un vector que comprende un polinucleótido que codifica la cadena ligera del anticuerpo de SEQ ID NO: 136, o
  - c) un vector que comprende la secuencia polinucleotídica de SEQ ID NO: NO: 153 o 154 y un vector que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 162.
10. Un método para producir un anticuerpo agonista que se une específicamente a CD40 humano, que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 9 en condiciones en las que se expresa el anticuerpo, y recuperar el anticuerpo producido por la célula huésped.
11. Una composición que comprende el anticuerpo aislado de las reivindicaciones 1-4, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6, para uso en terapia.
12. Una composición que comprende el anticuerpo aislado de las reivindicaciones 1-4, o la composición farmacéutica de la reivindicación 6, para usar en el tratamiento de un cáncer en un sujeto, en donde una cantidad terapéuticamente efectiva del anticuerpo aislado o la composición farmacéutica se administra al sujeto en necesidad del mismo por un tiempo suficiente para tratar el cáncer, opcionalmente en donde:
  - a) el cáncer es un tumor sólido o una malignidad hematológica;
  - b) el tumor sólido es un cáncer de vejiga, un cáncer renal, un cáncer de pulmón, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un cáncer de páncreas, un cáncer de ovario, un cáncer de mama o un cáncer de cabeza y cuello; y/o

c) el anticuerpo se administra en combinación con un segundo agente terapéutico, opcionalmente en el que el segundo agente terapéutico es un agente quimioterapéutico, un fármaco de referencia para el tratamiento de un tumor sólido o una neoplasia maligna hematológica, o un modulador de punto de control inmunitario, adicionalmente opcionalmente donde el segundo agente terapéutico se administra simultáneamente, secuencialmente o por separado.

5

13. Un kit que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que opcionalmente comprende además reactivos para detectar el anticuerpo e instrucciones de uso.

10

Figura 1A.

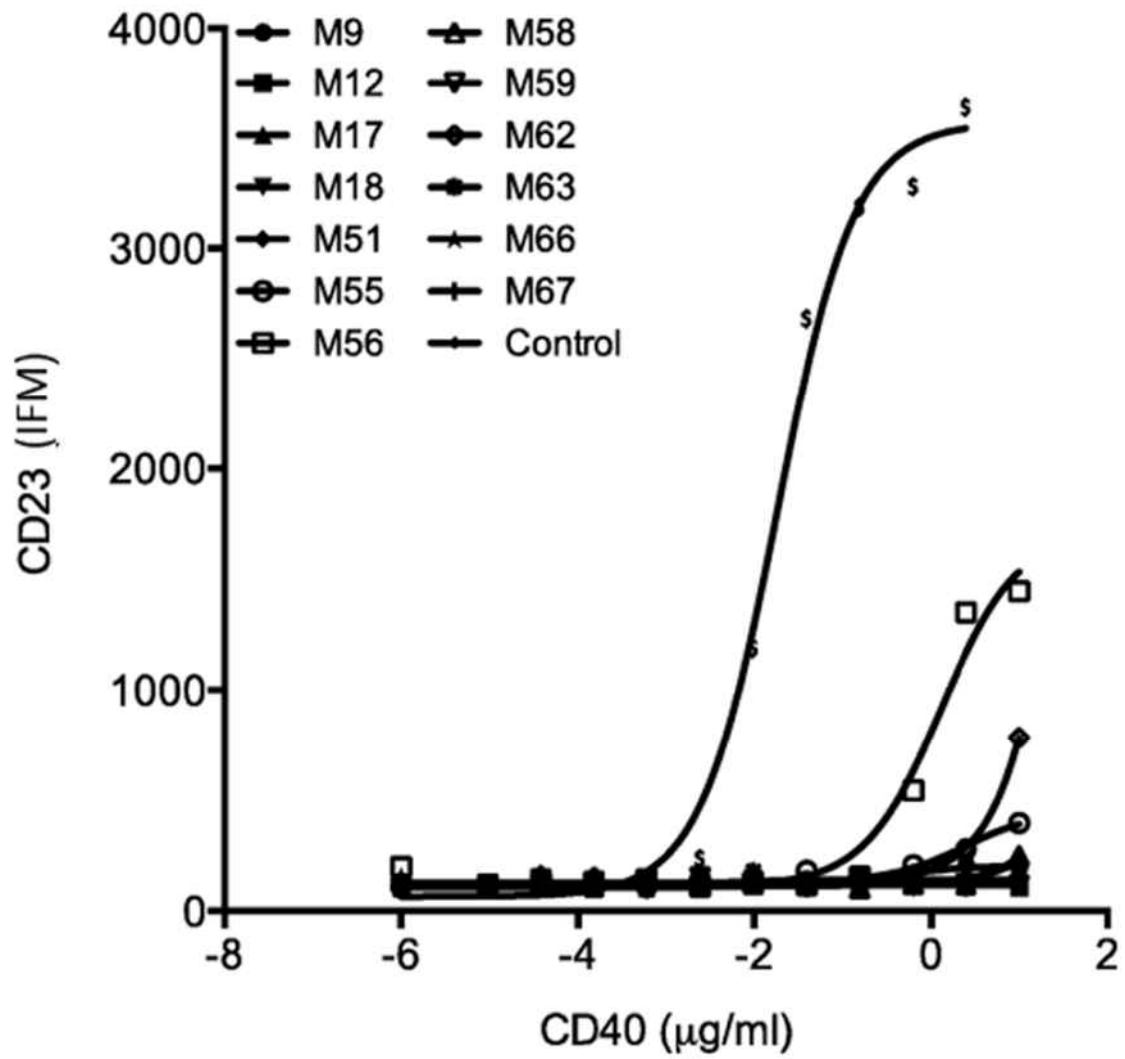


Figura 1B.

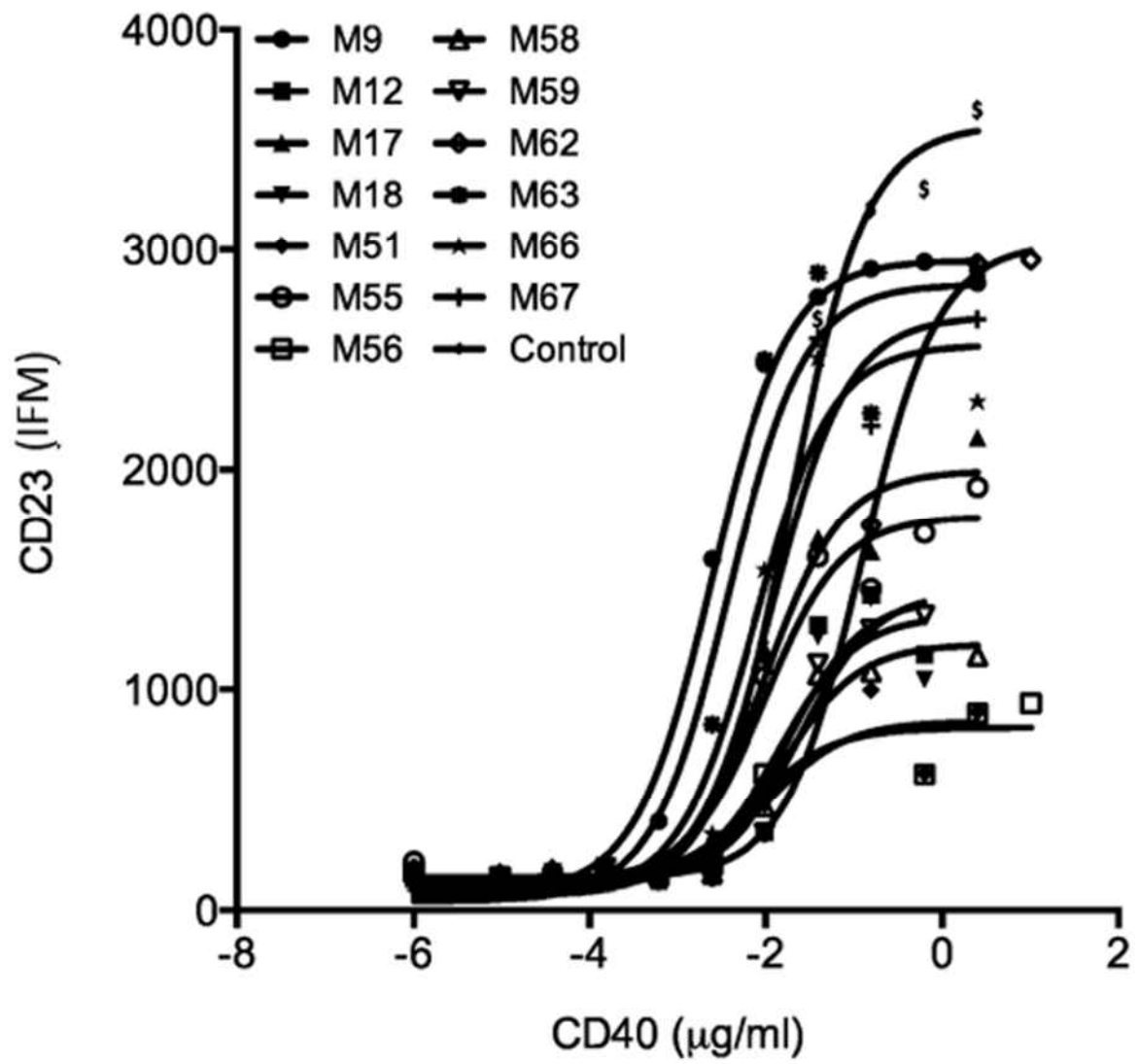


Figura 1C.

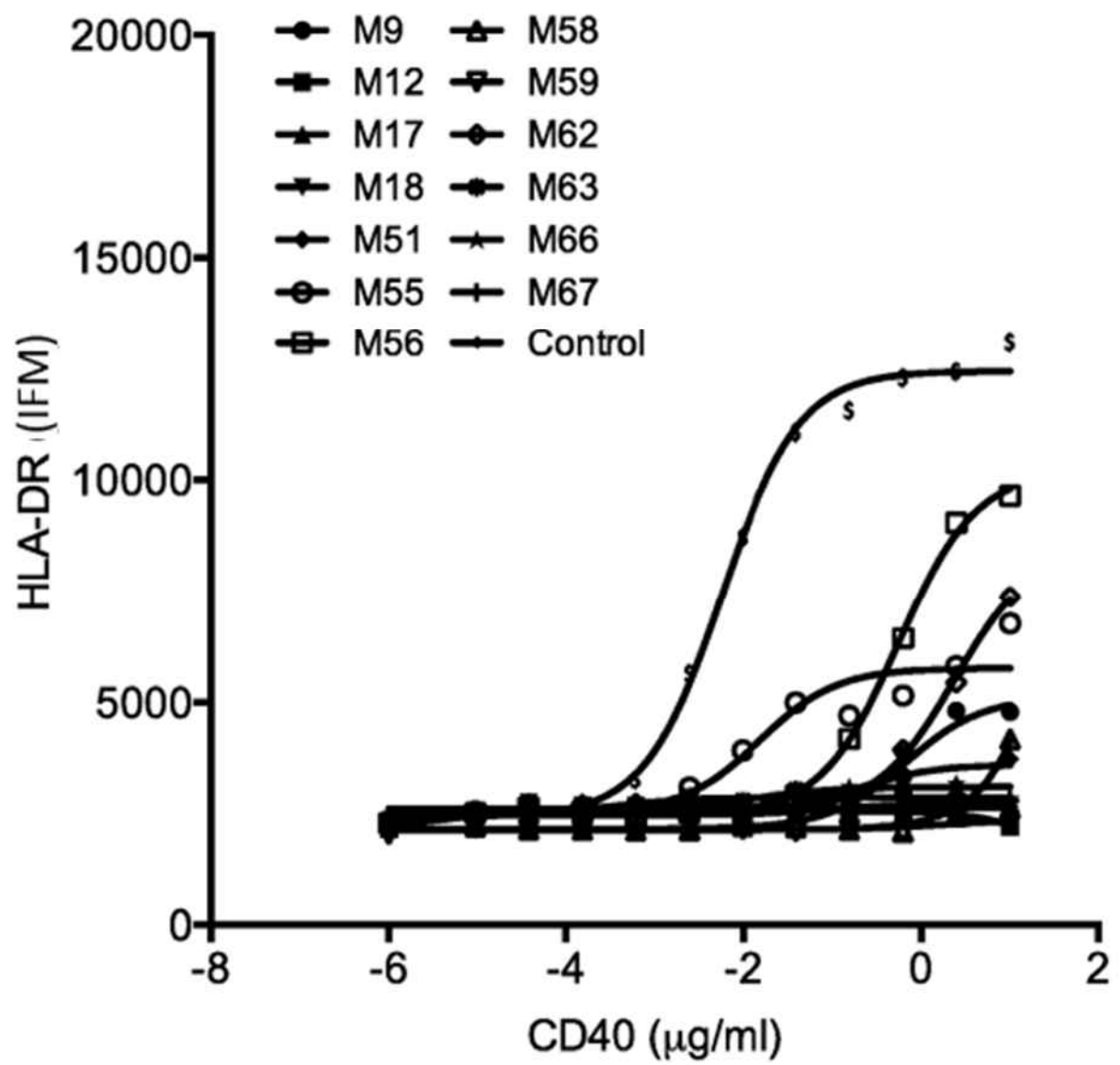


Figura 1D.

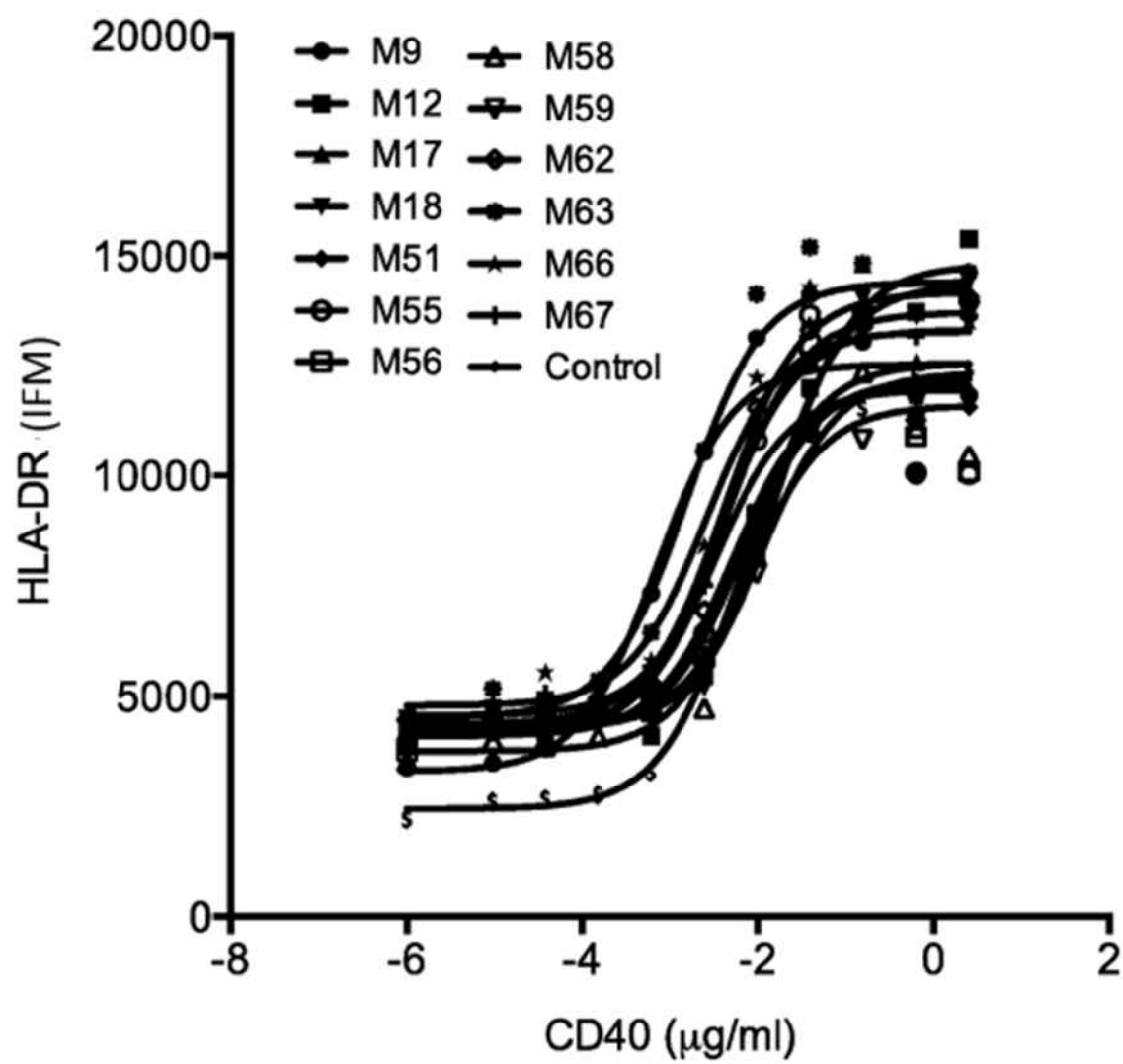


Figura 2A.

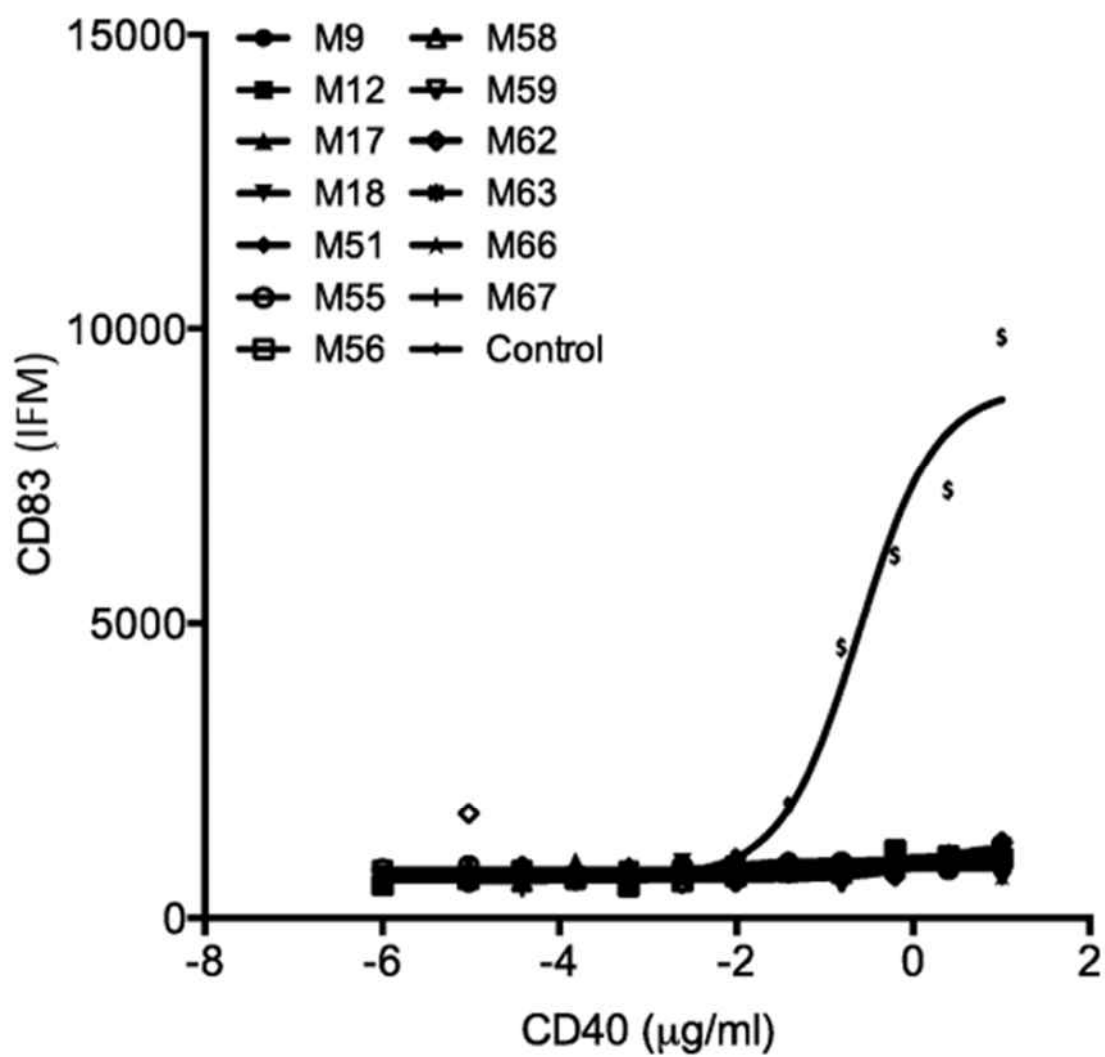


Figura2B.

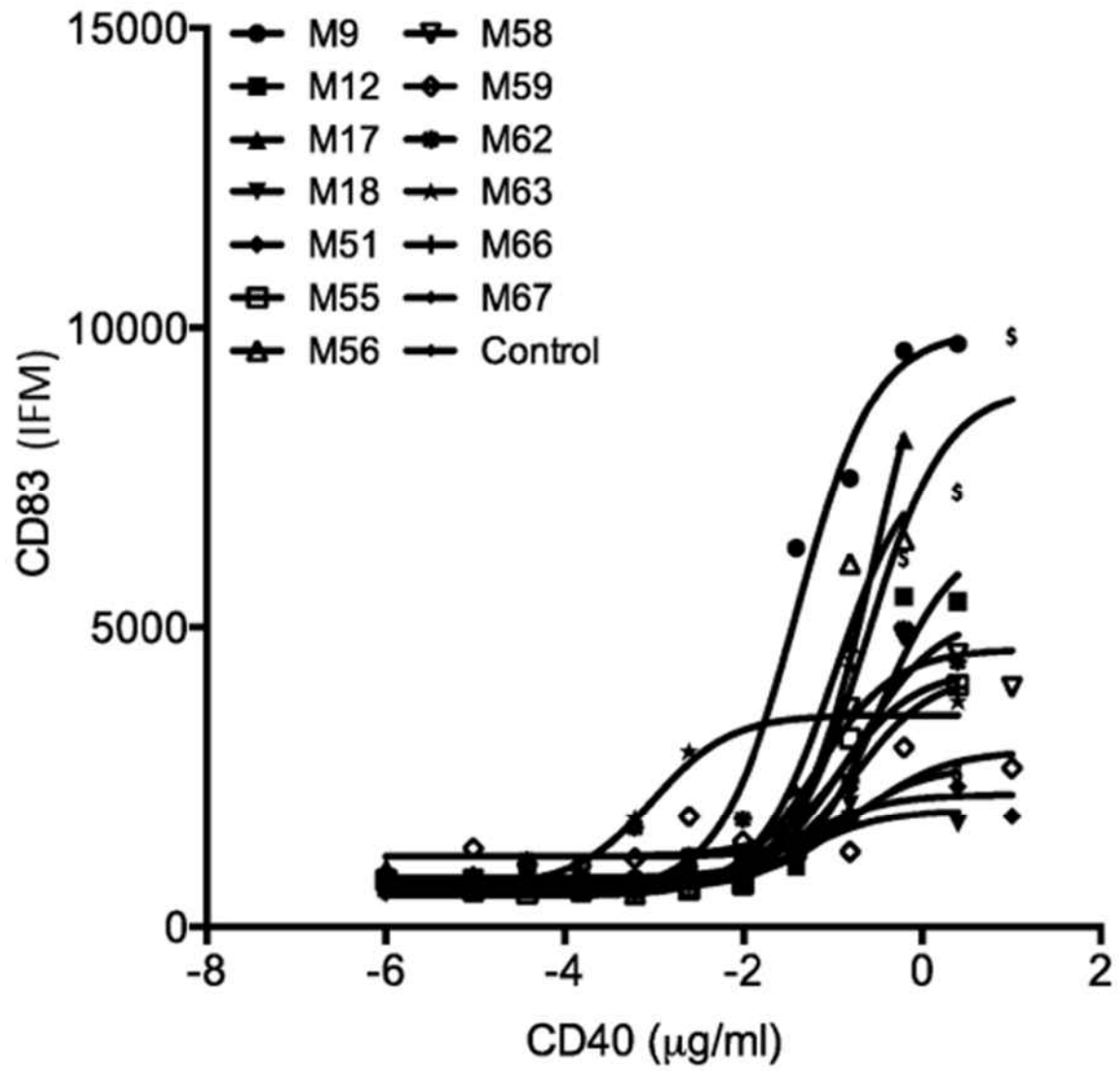


Figura 2C.

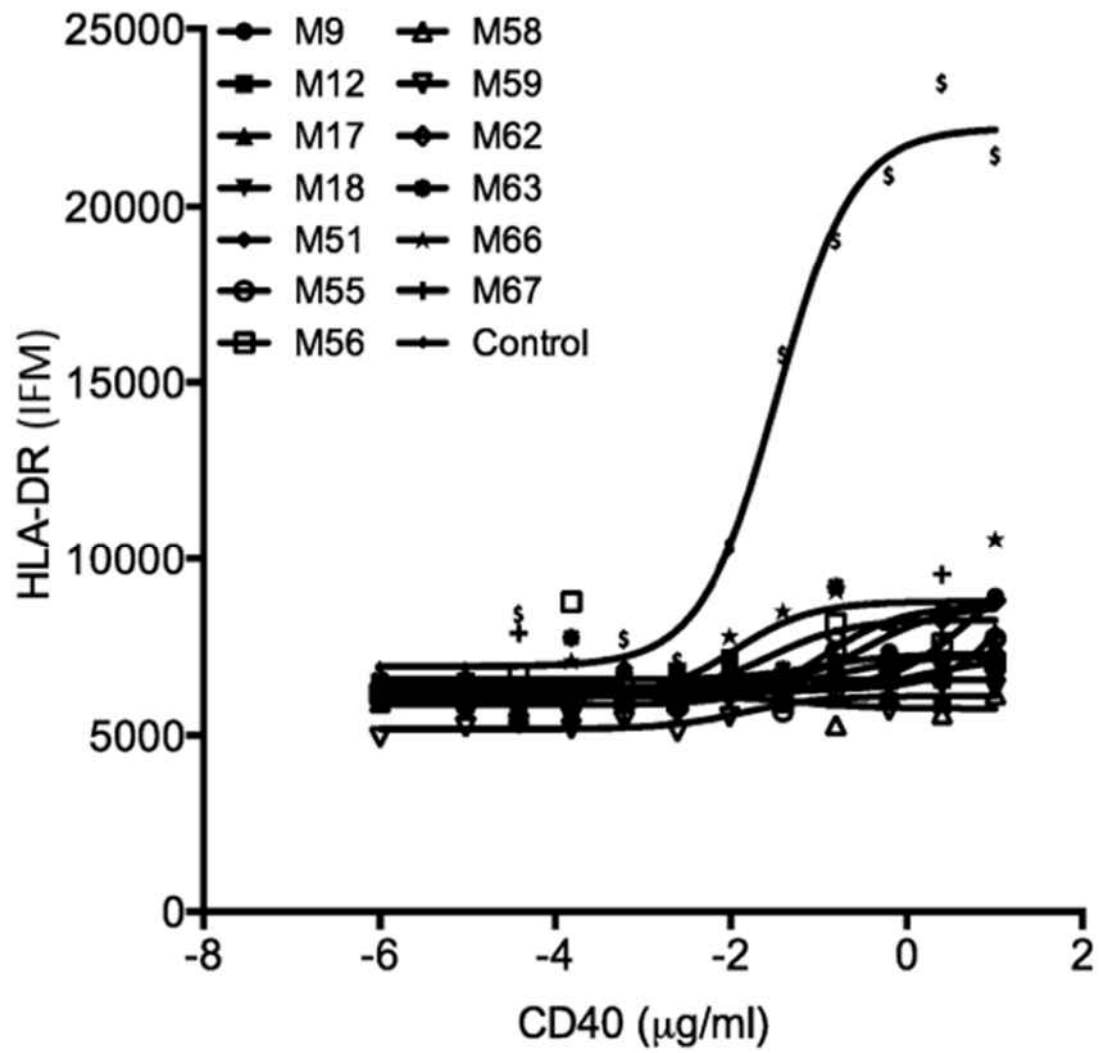


Figura 2D.

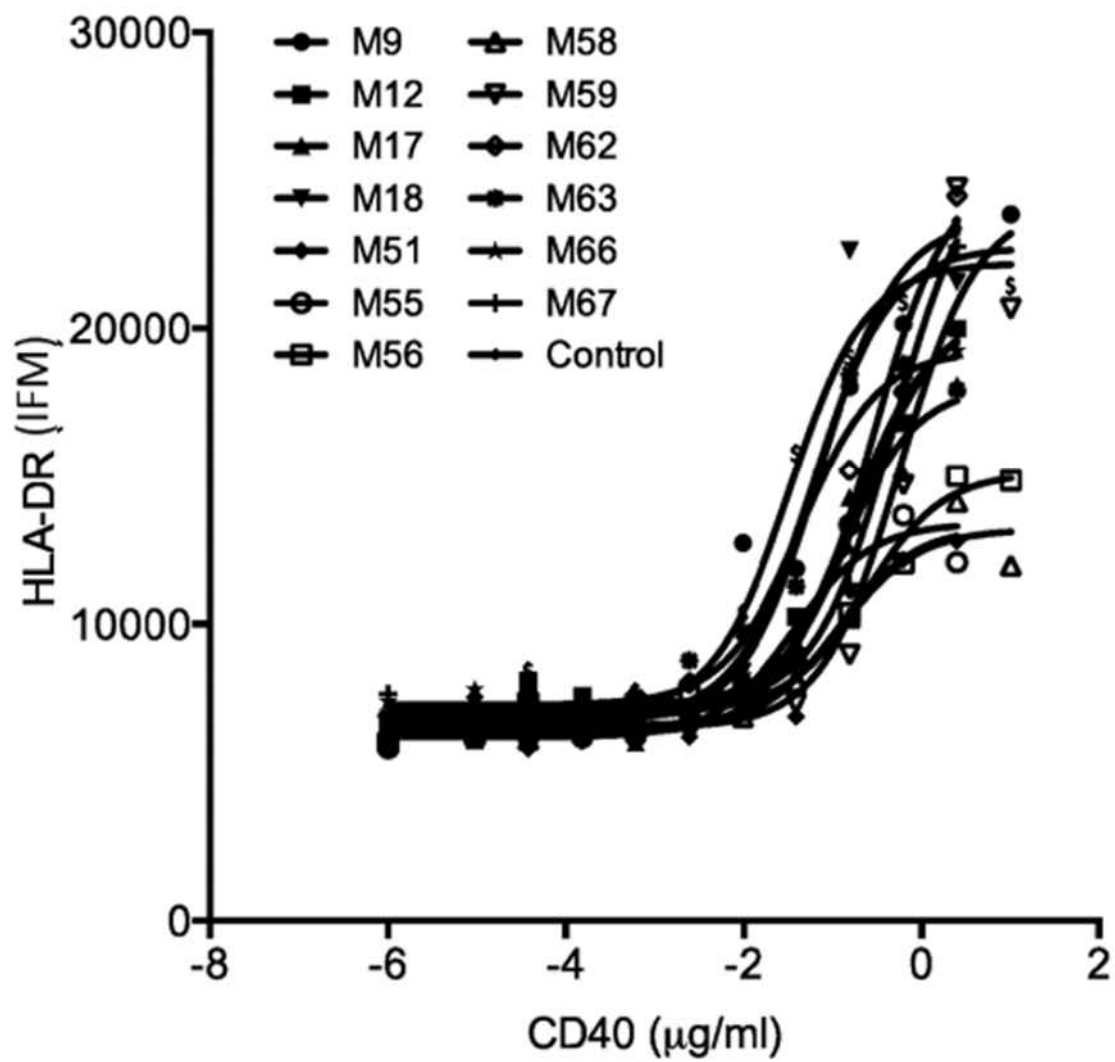


Figura3.

|          |                                        |    |    |
|----------|----------------------------------------|----|----|
|          | 1                                      |    | 30 |
| C40H43   | QLQLQESGPGLVKPSEILSLTCTVSGGSIS         |    |    |
| IGHV4-39 | QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIS         |    |    |
|          | *****                                  |    |    |
|          | 31                                     |    | 60 |
| C40H43   | <u>SSSYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYRGDTY</u>   |    |    |
| IGHV4-39 | <u>SSSYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTY</u>   |    |    |
|          | *****.***.***                          |    |    |
|          | 61                                     |    | 90 |
| C40H43   | <u>YSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNSVTAAD</u> |    |    |
| IGHV4-39 | <u>YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD</u> |    |    |
|          | *.*****.*****                          |    |    |
|          | 91                                     | 98 |    |
| C40H43   | TAVYYCAK                               |    |    |
| IGHV4-39 | TAVYYCAR                               |    |    |
|          | *****;                                 |    |    |

Figura 4.

|         |                                         |    |
|---------|-----------------------------------------|----|
|         | 1                                       | 30 |
| C40L64  | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGD <u>KL</u> GDK |    |
| IGLV3-1 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGD <u>KL</u> GDK |    |
|         | *****                                   |    |
|         | 31                                      | 60 |
| C40L64  | <u>YVCWYQQKPGQSPVV</u> VIYQDSKRPSGIPER  |    |
| IGLV3-1 | <u>YACWYQQKPGQSPVL</u> VIYQDSKRPSGIPER  |    |
|         | * . ***** ; *****                       |    |
|         | 61                                      | 90 |
| C40L64  | FSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAYYYCQAW          |    |
| IGLV3-1 | FSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW          |    |
|         | ***** *****                             |    |
|         | 91                                      | 94 |
| C40L64  | VSST                                    |    |
| IGLV3-1 | DSST                                    |    |
|         | ***                                     |    |

Figura 5.

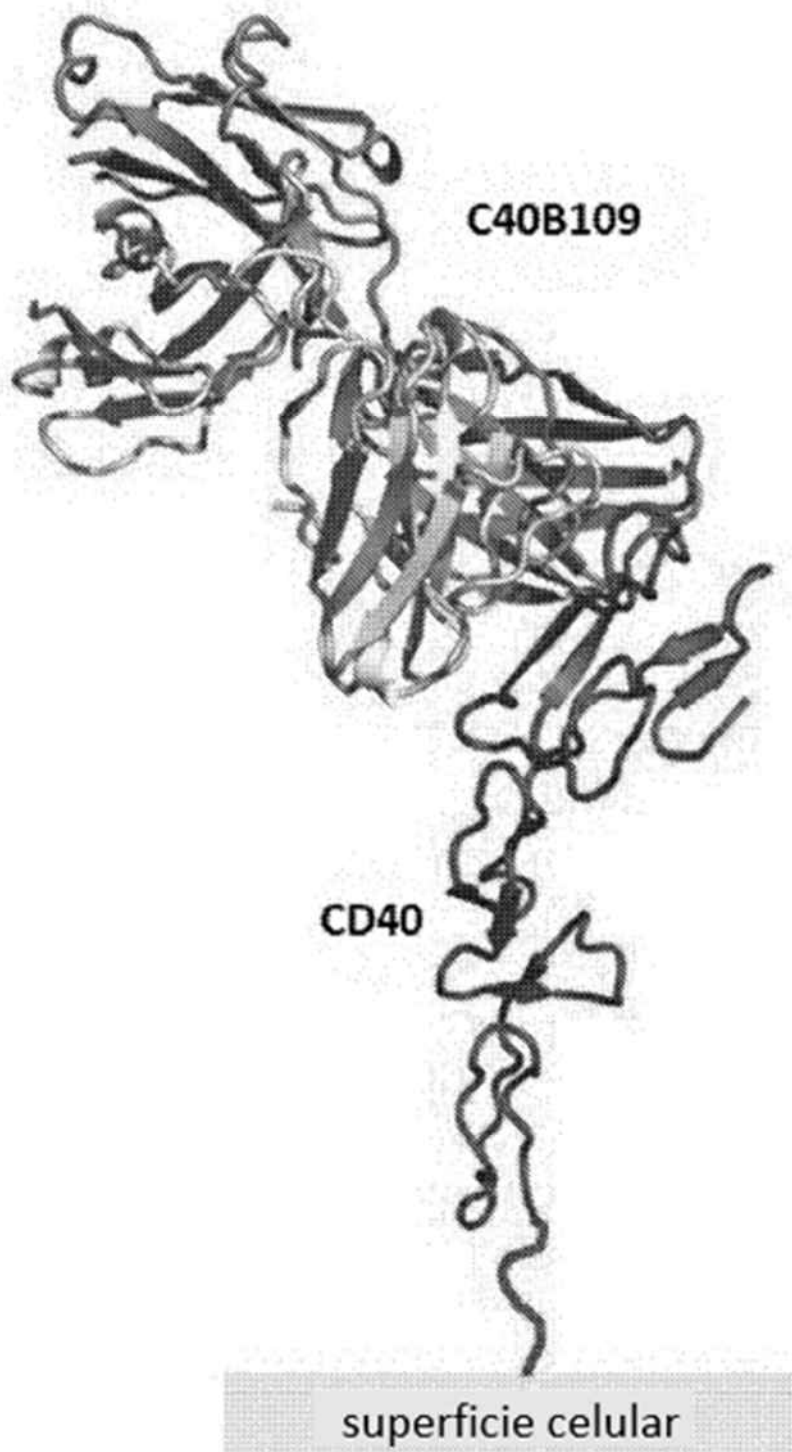


Figura 6.

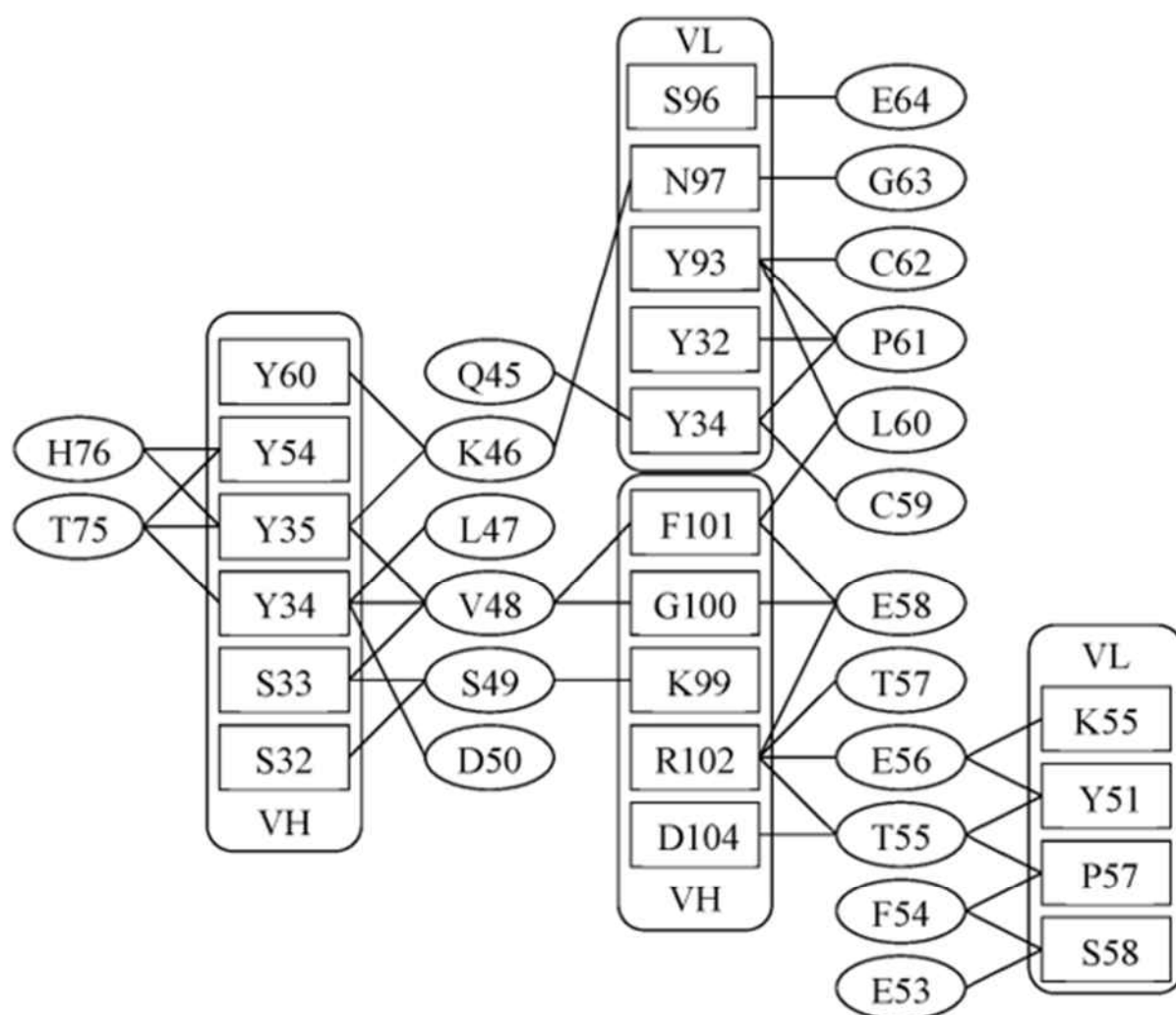


Figura 7.

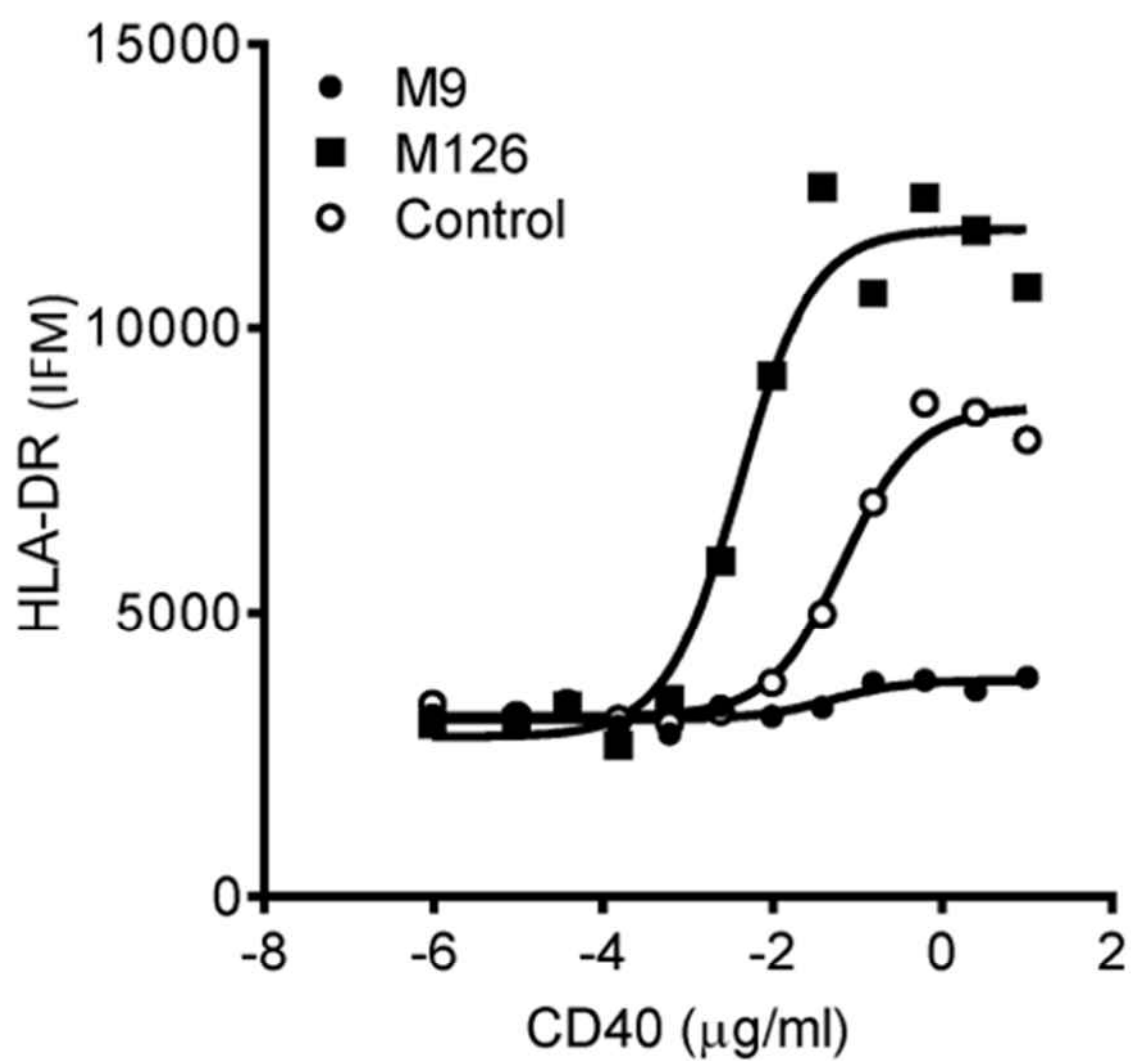


Figura 8.

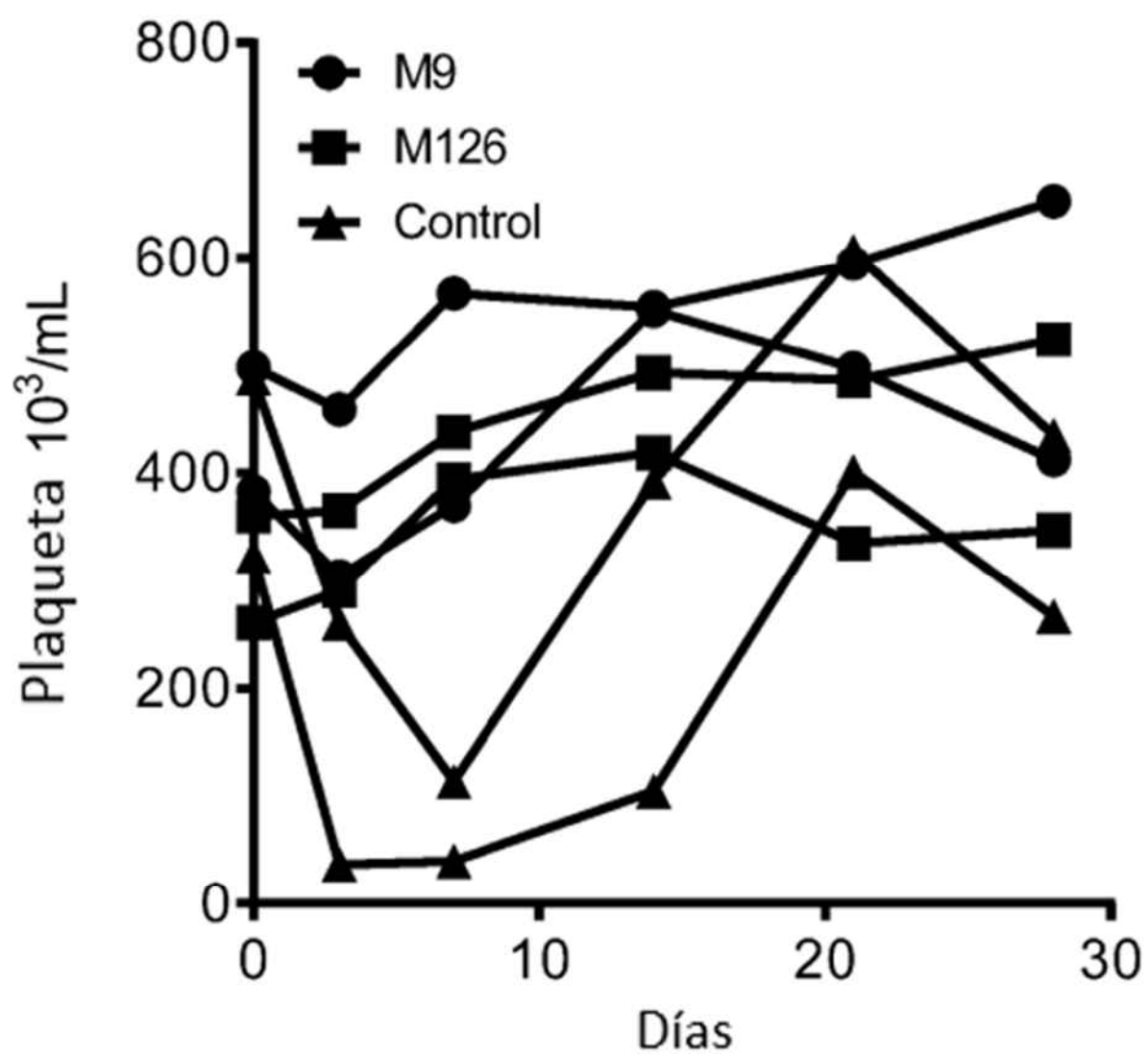


Figura 9.

