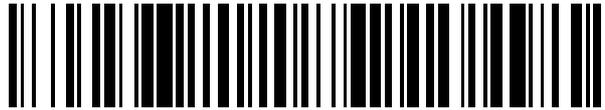


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 818 103**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2016 PCT/US2016/013808**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016 WO16115559**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2016 E 16702306 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020 EP 3245231**

54 Título: **Anticuerpos y receptores de antígenos quiméricos específicos para ROR1**

30 Prioridad:

16.01.2015 US 201562104664 P

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

09.04.2021

73 Titular/es:

**JUNO THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
400 Dexter Avenue North, Suite 1200
Seattle, WA 98109, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, YAN;
SHAMAH, STEVEN M.;
PAZMANY, CSABA y
DUTTA-SIMMONS, JUI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 818 103 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 y receptores de antígenos quiméricos específicos para ROR1

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. N.º 62/104.664 presentada el 16 de enero de 2015, titulada "Anticuerpos y receptores de antígenos quiméricos específicos para ROR1".

10 **Campo**

La presente divulgación se refiere en algunos aspectos a moléculas de unión a ROR1, en particular, a los anticuerpos anti-ROR1, incluyendo fragmentos de anticuerpos. La presente divulgación se refiere además a receptores recombinantes que contienen tales anticuerpos, incluidos los receptores de antígenos quiméricos (CAR), que contienen tales anticuerpos. La divulgación se refiere además a células modificadas por ingeniería genética que expresan tales receptores y anticuerpos, y a su uso en terapia celular adoptiva.

Antecedentes

20 El receptor orphan similar a la tirosina quinasa 1 (ROR1) es un receptor transmembrana que se expresa durante la embriogénesis, pero generalmente no se expresa en células adultas normales. ROR1, sin embargo, se expresa en el contexto de varios cánceres diferentes, donde participa en la señalización celular para promover la supervivencia de las células tumorales. Debido a que ROR1 generalmente no se expresa en células normales, ROR1 es una diana terapéutica específica de un tumor y/o asociada a un tumor. Están disponibles diversas moléculas de unión a ROR1, incluidos los anticuerpos anti-ROR1. El documento WO2014031174 desvela anticuerpos y composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos que se unen específicamente a ROR1 y se usan para inhibir la metástasis.

Los receptores de antígenos quiméricos que contienen porciones de anticuerpos anti-ROR1, y células que expresan dichos receptores quiméricos, también están disponibles. Se necesitan moléculas de unión a ROR1 mejoradas y células dirigidas a ROR1 modificadas por ingeniería. Por ejemplo, existe la necesidad de moléculas y células con inmunogenicidad reducida y anticuerpos completamente humanos, incluyendo fragmentos de anticuerpos, que se unen específicamente a ROR1 y receptores quiméricos que expresan dichos anticuerpos humanos para su uso en terapia celular adoptiva. Se proporcionan realizaciones que satisfacen tales necesidades.

35 **Sumario**

Se proporcionan moléculas de unión a ROR1, incluyendo polipéptidos, tales como los anticuerpos anti-ROR1, según se define en las reivindicaciones adjuntas al presente documento, incluidos los fragmentos de anticuerpos que se unen al antígeno, tales como los anticuerpos de dominio único (por ejemplo, V_H solo), fragmentos monocatenarios que incluyen fragmentos scFv y polipéptidos que contienen dichos anticuerpos, incluyendo proteínas de fusión, receptores, por ejemplo, receptores recombinantes, incluidos los receptores quiméricos, como los receptores de antígenos quiméricos (CAR) que contienen el anticuerpo como componente de reconocimiento de antígenos. En realizaciones particulares, los anticuerpos son anticuerpos humanos, tales como fragmentos monocatenarios humanos que incluyen scFv.

Siempre que sean anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, incluidos aquellos que se unen específicamente a ROR1, tales como los que se unen específicamente a ROR1 humano. De acuerdo con la invención, los anticuerpos contienen regiones determinantes de complementariedad (CDR) particulares, incluidas las CDR de cadena pesada (CDR-H) y las CDR de cadena ligera (CDR-L), tal como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo incluye una región variable de cadena pesada (V_H). En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo incluye una región V_H y una región variable de cadena ligera (V_L).

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, se enseñan anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que incluyen una región variable de cadena pesada (V_H) que contiene una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (CDR-H3) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174 y/o una CDR-H3 contenida dentro de la secuencia variable de cadena pesada (V_H) establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209.

Se enseñan anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno del mismo que incluyen una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende al menos un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, se proporcionan anticuerpos o fragmentos de unión a

antígeno de los mismos que incluyen una región variable de cadena pesada (V_H) que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19, tal como al menos el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de identidad de secuencia con la misma.

5 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174; o una CDR-H3 contenida dentro de la secuencia V_H establecida en la SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H incluye una región determinante de complementariedad de la cadena pesada 3 (CDR-H3) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174 y/o una CDR-H3 contenida en la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19. En algunos aspectos de la divulgación, la región V_H incluye una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (CDR-H3) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 72 y/o una CDR-H3 contenida dentro de la secuencia de V_H establecida en la SEQ ID NO: 85.

20 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H incluye una región determinante de complementariedad de la cadena pesada 1 (CDR-H1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27, 33, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162 o 163, y/o que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 278 o 279 y/o que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 75, 77, 79, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288 o 289 y/o un CDR-H1 contenida dentro de la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209; y/o una región determinante de complementariedad de la cadena pesada 2 (CDR-H2) que comprende la secuencia de aminoácidos indicada en los SEQ ID NO: 21, 26, 28, 34, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173 o 318 y/o que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302 o 303 y/o que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316 o 317 y/o una CDR-H2 contenida dentro de la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H incluye una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27 o 33 y/o una CDR-H1 contenida dentro de la secuencia de V_H indicada en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19; y/o una región determinante de complementariedad de la cadena pesada 2 (CDR-H2) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28 o 34 y/o una CDR-H2 contenida dentro de la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19.

40 Se enseñan anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que incluyen una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 y CDR-H3, donde la CDR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27, 33, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162 o 163; la CDR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28, 34, 80, 81, 82, 83, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173 o 318; y/o la CDR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, se enseñan anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que incluyen una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27 o 33; una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28 o 34; y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174.

55 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo incluye una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos VSNYEYFDY (SEQ ID NO: 29), DFGRWGYYFDY (SEQ ID NO: 52), DFGRWSYYFDY (SEQ ID NO: 35) o DSSYDAFDI (SEQ ID NO: 22).

60 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo incluye una región V_H que incluye la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 21 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 26 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 52, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 45, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 68, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 64, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 66, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y

la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 318 y 35, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 70, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 55, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 53, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 56, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 61, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 59, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 171 y 60, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 155, 34 y 35, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 156, 34 y 35, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 162, 170 y 50, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 162, 170 y 51, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 161, 169 y 54, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 159, 167 y 57, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 160, 168 y 58, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 158, 166 y 62, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 158, 166 y 63, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 158, 166 y 65, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 157, 165 y 67, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 163, 173 y 69, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 160, 172, 71, respectivamente; o la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 160, 172, 174, respectivamente. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, cualquiera de los anticuerpos o fragmentos enseñados anteriormente puede contener la CDR correspondiente (por ejemplo, CDR-H1 o CDR-H2) de acuerdo con un esquema de numeración alternativo tal como se describe y conoce por un experto en la materia.

En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo incluye una región V_H que incluye la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 21 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 26 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente; o la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 52, respectivamente. En algunas realizaciones, el anticuerpo incluye una región V_H que incluye la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente; o la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 52, respectivamente. En algunas realizaciones, el anticuerpo incluye una región V_H que incluye la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 21 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 26 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente.

Se proporcionan o se enseñan anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que incluyen una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1), una CDR-H2 y una CDR-H3, respectivamente, que comprenden las secuencias de aminoácidos de una CDR-H1, una CDR-H2, y una CDR-H3 contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, se enseñan anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que incluyen una región V_H que incluye una CDR-H1 de cadena pesada, una CDR-H2 y una CDR-H3, teniendo respectivamente las secuencias de aminoácidos de una CDR-H1, una CDR-H2, y una CDR-H3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19. En algunas realizaciones, el anticuerpo incluye una región V_H que incluye una CDR-H1 de cadena pesada, una CDR-H2 y una CDR-H3, teniendo respectivamente las secuencias de aminoácidos de una CDR-H1, una CDR-H2, y una CDR-H3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 8 o 10. En algunas realizaciones, el anticuerpo incluye una región V_H que incluye una CDR-H1 de cadena pesada, una CDR-H2 y una CDR-H3, teniendo respectivamente las secuencias de aminoácidos de una CDR-H1, una CDR-H2, y una CDR-H3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13, 15, 17 o 19.

En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H contiene una región marco 1 (FR1), una FR2, una FR3 y/o una FR4 que comprende al menos un 90 % de identidad de secuencia, respectivamente, con una FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H contiene una secuencia de una región marco 1 (FR1), una FR2, una FR3 y/o una FR4 que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia, respectivamente, con una FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19. En algunas realizaciones, la región V_H contiene una secuencia

de una región marco 1 (FR1), una FR2, una FR3 y/o una FR4 que tiene al menos el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia, respectivamente, con una FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H contiene una secuencia de una región marco 1 (FR1), una FR2, una FR3 y una FR4 que tiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia, respectivamente, con una FR1, FR2, FR3 y FR4 de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19.

En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8 o 10. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 13, 15, 17 o 19.

En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H comprende la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 establecidas en los SEQ ID NO: 20, 26 y 22, respectivamente, y/o la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 19. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H comprende la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 establecidas en los SEQ ID NO: 33, 34 y 52, respectivamente, y/o la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 10. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H comprende la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 establecidas en los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente, y/o la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 13. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H comprende la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 establecidas en los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente, y/o la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 15.

En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno es solo una cadena pesada, una VH solo, y/o no incluye una VL o una porción de unión a antígeno del mismo y/o el sitio de unión a antígeno del anticuerpo o el fragmento incluye solo restos de la cadena pesada y/o no incluye restos de una cadena ligera.

En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento no contiene una región variable de cadena ligera (V_L), no contiene una CDR-L1, CDR-L2 y/o CDR-L3, y/o es un anticuerpo de dominio único (sdAb) que contiene solo la región V_H. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento es un sdAb que solo contiene una región VH de cualquiera de las descritas.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, cualquiera de los anticuerpos o fragmentos que contienen cualquiera de las secuencias de la región VH anteriores contiene además una región variable de cadena ligera (V_L). En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_L tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248, tal como al menos el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_L tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18, tal como al menos el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_L comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera 3 (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 232 o 233. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_L contiene una región determinante de complementariedad de la cadena ligera 3 (CDR-L3) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48 o 49.

En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_L contiene una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30, 36, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 217, 216, 218, 219 o 220 y/o un CDR-L1 contenida en la secuencia de V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248; y/o una región determinante de complementariedad de la cadena ligera 2 (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 24, 31, 37, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230 o 231 y/o una CDR-L2 contenida dentro de la secuencia de V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_L contiene una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30 o 36 y/o una CDR-L1 contenida dentro de la secuencia de V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18; y/o una región determinante de

complementariedad de la cadena ligera 2 (CDR-L2) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 24, 31 o 37 y/o una CDR-L2 contenida dentro de la secuencia de VL establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

5 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región VL contiene una CDR-L1 que contiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30, 36, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 217, 216, 218, 219 o 220; una CDR-L2 que contiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 24, 31, 37, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230 o 231; y una CDR-L3 que contiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 232 o 233. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región VL contiene una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30 o 36; una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 24, 31 o 37; y una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48 o 49.

10 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la CDR-L3 tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32 o 38.

15 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo incluye una región VL que incluye la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 23, 24 y 25, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 30, 31 y 32, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 216, 227 y 40, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 218, 229 y 39, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 219, 230 y 43, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 220, 231 y 46, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 210, 221 y 49, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 210, 221 y 233, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 211, 222 y 48, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 212, 223 y 42, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 214, 225 y 232, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 215, 226 y 44, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 217, 228 y 41, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente; o la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 213, 224 y 47, respectivamente. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento incluye una región VL que incluye la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 23, 24 y 25, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 30, 31 y 32, respectivamente; o la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente.

20 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región VL contiene la CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VL establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región VL contiene la CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VL establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

25 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región VL contiene una región marco 1 (FR1), una FR2, una FR3 y/o una FR4 que tiene al menos un 90 % de identidad de secuencia, respectivamente, con la FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región VL contiene una secuencia de una región marco 1 (FR1), una FR2, una FR3 y/o una FR4 que tiene al menos el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia, respectivamente, con una FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región VL contiene una secuencia de una región marco 1 (FR1), una FR2, una FR3 y una FR4 que tiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia, respectivamente, con una FR1, FR2, FR3 y FR4 de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

30 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región VL tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la región VL tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

35 Se enseñan anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que contienen las secuencias de aminoácidos de las secuencias de CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VH establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207,

- aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 182 y 242 respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 182 y 246, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 182 y 247, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 185 y 248, respectivamente;
- 5 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 186 y 248, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 175 y 234, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 175 y 235, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 176 y 236, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 176 y 237, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 177 y 238, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 179 y 240 respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 180 y 241, respectivamente;
- 10 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 181 y 241, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 183 y 243 respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 183 y 244 respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 184 y 243, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 184 y 244 respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 183 y 245, respectivamente; las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 184 y 245, respectivamente; o las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 178 y 239, respectivamente.
- 15
- 20
- 25 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, las regiones V_H y V_L incluyen las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 19 y 18, respectivamente; las regiones V_H y V_L incluyen las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 17 y 18, respectivamente; las regiones V_H y V_L incluyen las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 15 y 16 respectivamente; o las regiones V_H y V_L incluyen las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 13 y 14 respectivamente.
- 30
- En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento se une específicamente a una proteína ROR1. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento tiene una afinidad de unión por una proteína ROR1 con una CE50 que es de aproximadamente 0,1 nM a 100 nM, 0,5 nM a 50 nM o 1 nM a 10 nM. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento tiene una afinidad de unión por una proteína ROR1 con una CE50 menor que o menos de aproximadamente 100 nM, menor que o menos de aproximadamente 50 nM, menor que o menos de aproximadamente 10 nM o menor que o menos de aproximadamente 1 nM.
- 35
- En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento tiene una afinidad de unión por una proteína ROR1, tal como una proteína ROR1 humana, que es al menos tan alta o sustancialmente tan alta como la afinidad de unión por la misma proteína ROR1 de la forma correspondiente del anticuerpo anti-ROR1 R12 o su fragmento de unión a antígeno, que es opcionalmente un fragmento scFv de R12.
- 40
- En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento se une específicamente al mismo o un epítipo superpuesto de una proteína ROR1, tal como una proteína ROR1 humana, como el epítipo unido específicamente por el anticuerpo anti-ROR1 R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que es opcionalmente un fragmento scFv de R12. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento inhibe la unión del anticuerpo anti-ROR1 R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que es opcionalmente un fragmento scFv de R12, a una proteína ROR1, tal como una proteína ROR1 humana, en más de o más de aproximadamente el 80 %, el 81 %, el 82 %, el 83 %, el 84 %, el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %, tal como mayor que o más de aproximadamente el 80 % o mayor que o más de aproximadamente el 90 %.
- 45
- 50
- En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, la proteína ROR1 es una proteína ROR1 humana y el anticuerpo o el fragmento se une a una proteína ROR1 humana. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la proteína ROR1 humana tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 103. En algunas realizaciones, se proporcionan anticuerpos anti-ROR1 humana.
- 55
- En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento se une a un epítipo dentro de una porción extracelular de la proteína ROR1, tal como una proteína ROR1 humana. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la porción extracelular de ROR1 contiene los aminoácidos 1-377 del SEQ ID NO: 103. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento se une a un epítipo de una proteína ROR1, tal como una proteína ROR1 humana, que contiene restos dentro del dominio fz o el dominio Ig de la proteína ROR1. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el epítipo contiene un resto dentro del dominio fz de la proteína ROR1 y un resto dentro del dominio Ig de la proteína ROR1. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el dominio de Ig es uno que contiene los restos 13-118 de la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 103; y/o el dominio fz contiene los restos 136-270 de la secuencia de aminoácidos establecida en la
- 60
- 65

SEQ ID NO:103.

5 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la proteína ROR1 es una proteína ROR1 de ratón y el anticuerpo o el fragmento se une a una proteína ROR1 de ratón. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la proteína ROR1 de ratón tiene la secuencia de aminoácidos indicada en la SEQ ID NO:106. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento se une a un epítipo superpuesto de una proteína ROR1 humana como el epítipo unido específicamente por el anticuerpo anti-ROR1 R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que es opcionalmente un fragmento scFv de R12 y el anticuerpo o el fragmento también se une al ROR1 de ratón.

10 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento no se une específicamente a una proteína ROR1 de ratón o no se une específicamente a una proteína que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 106.

15 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento no contiene la las secuencias de CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 y/o CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 del anticuerpo anti-ROR1, R12 y/o del anticuerpo anti-ROR1 2A2. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento no contiene las secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y/o CDR-L3 que tienen al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de identidad con las secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 y/o CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 del anticuerpo anti-ROR1, R12 y/o del anticuerpo anti-ROR1 2A2.

En algunas de estas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento es humano.

25 Se enseñan anticuerpos humanos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente al mismo o a un epítipo superpuesto de una proteína ROR1, tal como una proteína ROR1 humana, como el epítipo unido específicamente por cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos proporcionados anteriormente o por el anticuerpo anti-ROR1 designado R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. También se enseñan anticuerpos humanos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a ROR1 y compiten por unirse a ROR1, tal como una proteína ROR1 humana, con cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos proporcionados anteriormente o por el anticuerpo anti-ROR1 designado R12 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento humano contiene una CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y/o CDR-L3 que es distinta de una correspondiente CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y/o CDR-L3 presentes en un anticuerpo designado R12 y/o 2A2.

40 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o humano o su fragmento contiene una región V_H con una porción que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento V de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal, una porción con al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento D de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal, y/o una porción que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento J de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento humano contiene una región V_L con una porción con al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento V de cadena kappa o lambda de nucleótidos de la línea germinal, y/o una porción con al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento J de cadena kappa o lambda de nucleótidos de la línea germinal humana.

50 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento humano contiene una CDR-H1 y/o CDR-H2 que tiene una secuencia 100 % idéntica o con no más de un aminoácido de diferencia en comparación con una secuencia de aminoácidos de una CDR-H1 y/o CDR-H2, respectivamente, dentro de una secuencia codificada por un segmento V de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal; y/o contiene una CDR-L1 y/o CDR-L2 que tiene una secuencia 100 % idéntica o con no más de un aminoácido de diferencia en comparación con una secuencia de aminoácidos de una CDR-L1 y/o CDR-L2, respectivamente, dentro de una secuencia codificada por un segmento kappa o lambda v humano de nucleótidos de la línea germinal.

60 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento es recombinante. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento es monoclonal.

65 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento es un fragmento de unión a antígeno. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo es un fragmento de cadena sencilla. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo es un anticuerpo de dominio único, tal como un anticuerpo de dominio único que contiene solo una región V_H. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo contiene tanto una región V_H como una región V_L y es un fragmento en el que las regiones variables del anticuerpo

están unidas por un enlazador flexible.

En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el fragmento es un scFv. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el scFv contiene un enlazador que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 91. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el scFv contiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268, o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el scFv contiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12, o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el scFv contiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el scFv contiene la VH, el enlazador y la VL tal como se establece en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268, o una secuencia de al menos el 90 % o aproximadamente, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idéntica a tal secuencia, pero en la que VH y VL están configuradas en la orientación opuesta, es decir, VL-VH, en comparación con dicha secuencia.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento comprende la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 19 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 18, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 12. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento comprende la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 13 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 14, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento comprende la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 15 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 16, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 4. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento comprende la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 17 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 18, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2.

En el presente documento se enseña una proteína de la superficie celular de cadena simple que contiene cualquiera de los fragmentos de anticuerpo de cadena simple proporcionados. En algunos aspectos de la divulgación, la proteína de la superficie celular de cadena simple contiene cualquiera de los anticuerpos de dominio único proporcionados. En algunos aspectos de la divulgación, la proteína de superficie celular de cadena simple contiene la secuencia V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunos aspectos, la proteína de superficie celular de cadena simple contiene la secuencia de la región V_H que tiene la secuencia establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19. En algunos aspectos, la proteína de la superficie celular de cadena simple contiene cualquiera de los fragmentos de anticuerpo scFv proporcionados. En algunos aspectos, la proteína de superficie celular de cadena simple contiene la secuencia de scFv de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268. En algunos aspectos, la proteína de la superficie celular de cadena simple contiene la secuencia scFv de los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12. En algunos aspectos, la proteína de superficie celular de cadena simple contiene la secuencia scFv de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268, pero en la que VH y VL están configuradas en la orientación opuesta, es decir, VL-VH, en comparación con dicha secuencia.

En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento contiene además al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento contiene además un espaciador. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento contiene un espaciador establecido en la SEQ ID NO: 108. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento contiene un espaciador establecido en la SEQ ID NO: 142. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento contiene un espaciador establecido en la SEQ ID NO: 143. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo o el fragmento contiene una región constante de inmunoglobulina que contiene una región Fc. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región Fc es una región Fc de una IgG humana.

También se proporciona o se enseña un conjugado que contiene cualquiera de los anticuerpos o fragmentos proporcionados. También se proporciona o se enseña un conjugado que contiene cualquiera de las proteínas de superficie celular de cadena única proporcionadas. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el conjugado contiene un resto heterólogo que está unido directa o indirectamente al anticuerpo o al fragmento de unión a antígeno. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el conjugado puede ser una proteína de fusión o una molécula quimérica. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el resto heterólogo es un dominio de

efecto.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, se proporciona un conjugado, una proteína de fusión o una molécula quimérica que contiene a) cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno proporcionados y b) un dominio efector. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el dominio efector no está asociado de forma natural en una única cadena polipeptídica con el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el dominio efector es un agente quimioterapéutico o una toxina. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el dominio efector contiene un dominio de señalización que es capaz de enviar una señal a una célula, tal como una célula inmunitaria, tal como un linfocito, por ejemplo, una señal de activación, una señal coestimuladora, una señal supresora y/o una señal inhibidora.

También se proporciona un receptor de antígeno quimérico (CAR) que incluye una porción extracelular que contiene cualquiera de los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno proporcionados y un dominio de señalización intracelular. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento es un scFv y el dominio de señalización intracelular contiene un ITAM. En algunas realizaciones, el dominio de señalización intracelular contiene un dominio de señalización de una cadena zeta de una cadena CD3-zeta (CD3ζ).

En algunas de estas realizaciones, el CAR también contiene un dominio transmembrana que une el dominio extracelular y el dominio de señalización intracelular. En algunas realizaciones, el dominio transmembrana contiene una porción transmembrana de una molécula coestimuladora, tal como una molécula coestimuladora de linfocitos T, por ejemplo, CD28 y/o 41BB. En algunas realizaciones, la molécula coestimuladora de linfocitos T es CD28 o 41BB. En algunas realizaciones, el dominio de señalización intracelular también incluye un dominio intracelular de una molécula coestimuladora de linfocitos T. En algunos aspectos, la molécula coestimuladora de linfocitos T es CD28 o 41BB.

En algunas realizaciones de cualquiera de los CAR proporcionados, el CAR contiene un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno tal como se proporciona en el presente documento, un dominio transmembrana que es una porción de CD28 o una variante del mismo, y un dominio de señalización intracelular que contiene una porción de señalización de CD28 o una variante funcional del mismo y una porción de señalización de CD3 zeta o una variante funcional del mismo. En algunas de tales realizaciones, el receptor incluye además un espaciador que contiene una bisagra de Ig, por ejemplo, una bisagra de IgG4, tal como un espaciador solo de bisagra, entre el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno y el dominio transmembrana.

En algunas realizaciones de cualquiera de los CAR proporcionados, el CAR contiene un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno tal como se proporciona en el presente documento, un dominio transmembrana que es una porción de CD28 o una variante del mismo, y un dominio de señalización intracelular que contiene una porción de señalización de 4-1BB o una variante funcional del mismo y una porción de señalización de CD3 zeta o una variante funcional del mismo. En algunas de tales realizaciones, el receptor incluye además un espaciador que contiene una bisagra de Ig, por ejemplo, una bisagra de IgG4, tal como un espaciador solo de bisagra, entre el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno y el dominio transmembrana.

En el presente documento se enseñan ácidos nucleicos que codifican cualquiera de los anticuerpos proporcionados o fragmentos de los mismos, cualquiera de las proteínas de la superficie celular de cadena única enseñadas, cualquiera de los conjugados proporcionados, o cualquiera de los CAR proporcionados. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la molécula de ácido nucleico que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno comprende la secuencia de nucleótidos establecida en los SEQ ID NO: 7 o 9 o una secuencia de nucleótidos que presenta al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más de identidad de secuencia con la secuencia establecida en los SEQ ID NO: 7 o 9. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la molécula de ácido nucleico que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno comprende la secuencia de nucleótidos establecida en los SEQ ID NO: 1, 3, 5 u 11 o una secuencia de nucleótidos que presenta al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más de identidad de secuencia con la secuencia establecida en los SEQ ID NO: 1, 3, 5 u 11.

También se enseñan células que contienen cualquiera de los anticuerpos o fragmentos proporcionados, cualquiera de las proteínas de la superficie celular de cadena única enseñadas, cualquiera de los conjugados proporcionados, o cualquiera de los CAR proporcionados. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la célula es una célula modificada genéticamente que expresa un receptor y contiene cualquiera de los anticuerpos o fragmentos proporcionados, cualquiera de las proteínas de cadena simple de la superficie celular, cualquiera de los conjugados proporcionados, o cualquiera de los CAR proporcionados. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la célula o célula modificada genéticamente es un linfocito T.

En el presente documento se enseñan composiciones o composiciones farmacéuticas que contienen cualquiera de los anticuerpos o fragmentos proporcionados, cualquiera de las proteínas de la superficie celular de cadena única enseñadas, cualquiera de los conjugados proporcionados, cualquiera de los CAR proporcionados o cualquiera de las células proporcionadas. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la composición o la composición farmacéutica contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- Se enseñan métodos de tratamientos que incluyen administrar cualquiera de las composiciones o composiciones farmacéuticas proporcionadas o enseñadas a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado con ROR1. Se enseñan métodos de tratamiento que incluyen la administración de cualquiera de los anticuerpos o fragmentos proporcionados o enseñados, cualquiera de las proteínas de superficie celular de cadena simple proporcionadas o enseñadas, cualquiera de los conjugados proporcionados o enseñados, cualquiera de los CAR proporcionados o enseñados o cualquiera de las células proporcionadas o enseñadas a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado con ROR1.
- Se proporcionan cualquiera de las composiciones proporcionadas o composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con ROR1. Se proporciona el uso de cualquiera de las composiciones proporcionadas o composiciones farmacéuticas para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con ROR1.
- En algunas de estas realizaciones, la enfermedad o trastorno es un cáncer que expresa ROR-1. En algunas realizaciones, el cáncer que expresa ROR-1 es una leucemia de linfocitos B, linfoma, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (LLC), LMA, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), linfoma de Burkett, linfoma de células del manto (MCL), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), neuroblastoma, carcinoma de células renales, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de células escamosas epiteliales, melanoma, mieloma, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de cuello del útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de testículos, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer suprarrenal o cáncer de cabeza y cuello.
- En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo o receptor, o conjugado o célula que lo contenga, se asocia con un menor grado de inmunogenicidad en comparación con la administración de un anticuerpo de referencia (o receptor que contiene el anticuerpo de referencia) que compite por unirse con el anticuerpo o se une a un epítipo superpuesto. En algunos aspectos, el anticuerpo de referencia es un anticuerpo humanizado, quimérico o no humano.

Breve descripción de los dibujos

- La FIG. 1A muestra actividad citolítica de linfocitos T CD8⁺ primarios humanos que expresan varios CAR específicos anti-ROR1 contra células que expresan ROR1. tEGFR solo es un control negativo; R12 es R12 scFv CAR. La FIG 1B muestra la secreción de citocinas de linfocitos T CD8⁺ primarios humanos que expresan diversos CAR específicos anti-ROR1 después del cocultivo con células que expresan ROR1. tEGFR solo es un control negativo; R12 es R12 scFv CAR.
- La FIG. 2 muestra la secreción de citocinas de linfocitos T CD8⁺ primarios humanos que expresan varios CAR específicos anti-ROR1 después de cocultivo con células que expresan ROR1 humana (hROR1) o células que expresan ROR1 de ratón (mROR1). tEGFR solo es un control negativo; R12 es R12 scFv CAR.

40 Descripción detallada

- Se proporcionan moléculas de unión a ROR1, incluidos los anticuerpos (incluidos los fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno, tales como regiones variables de cadena pesada (V_H) y fragmentos de cadena simple, incluyendo scFv) y receptores recombinantes, incluyendo receptores quiméricos que contienen tales anticuerpos y fragmentos, ácidos nucleicos que codifican dichos anticuerpos y fragmentos, y células, tales como las células recombinantes, que expresan y para la producción de estos anticuerpos y fragmentos, según se define en las reivindicaciones adjuntas al presente documento. También se describen en el presente documento métodos para fabricar y usar los anticuerpos y fragmentos, así como células que expresan o contienen los anticuerpos y fragmentos.

50 I. Moléculas de unión a ROR1

- Se proporcionan anticuerpos de ROR1 (incluidos fragmentos de unión a antígeno) que se unen específicamente a proteínas ROR1, tales como la proteína ROR1 humana. También se proporcionan receptores de antígenos quiméricos, que contienen tales anticuerpos.

55 A. Anticuerpos ROR1

- Se proporcionan anticuerpos anti-ROR1, incluyendo fragmentos de anticuerpos funcionales tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas con el presente documento. También se desvelan en el presente documento anticuerpos que son anticuerpos de dominio único, que contienen una cadena pesada variable que sin emparejarse con un sitio de unión a antígeno de cadena ligera y/o sin ningún dominio de anticuerpo o sitio de unión adicional son capaces de unirse específicamente a ROR1. De acuerdo con la invención, los anticuerpos son anticuerpos multidominio que contienen los dominios V_H y V_L tal como se definen en las reivindicaciones, y pueden estar compuestos por el dominio V_H o el sitio de unión a antígeno del mismo del anticuerpo de dominio único. Los anticuerpos incluyen una cadena pesada variable y una cadena ligera variable, tal como scFvs. Los anticuerpos incluyen anticuerpos que se unen específicamente a la proteína ROR1 humana tal como se define en las reivindicaciones. Entre los anticuerpos anti-

ROR1 proporcionados se encuentran los anticuerpos humanos. Los anticuerpos incluyen anticuerpos aislados. Las moléculas incluyen moléculas aisladas. En el presente documento se describen moléculas que contienen dichos anticuerpos, por ejemplo, proteínas de cadena simple, proteínas de fusión y/o receptores recombinantes tales como receptores quiméricos, incluidos los receptores de antígenos. Se proporcionan receptores de antígenos quiméricos tal como se definen en las reivindicaciones.

El término "anticuerpo" se usa en el presente documento en el sentido más amplio e incluye anticuerpos policlonales y monoclonales, incluyendo anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos funcionales (de unión a antígeno), incluyendo fragmentos de unión a antígeno (Fab), fragmentos F(ab)₂, fragmentos Fab', fragmentos Fv, fragmentos de IgG recombinante (rlgG), regiones de cadena pesada variable (V_H) capaces de unirse específicamente al antígeno, fragmentos de anticuerpos de cadena simple, incluyendo fragmentos variables de cadena simple (scFv) y fragmentos de anticuerpos de dominio único (por ejemplo, sdAb, sdFv, nanocuerpo). El término abarca formas de inmunoglobulinas modificadas genéticamente y/o de otro modo, tales como intracuerpos, pepticuerpos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos completamente humanos, anticuerpos humanizados y anticuerpos heteroconjugados, multiespecíficos, por ejemplo, biespecíficos, anticuerpos, diacuerpos, triacuerpos y tetracuerpos, di-scFv en tándem, tri-scFv en tándem. Salvo que se especifique lo contrario, debe entenderse que el término "anticuerpo" abarca fragmentos de anticuerpos funcionales del mismo. El término también incluye anticuerpos intactos o de longitud completa, incluyendo anticuerpos de cualquier clase o subclase, incluyendo IgG y sus subclases, IgM, IgE, IgA e IgD.

Las expresiones "región determinante de complementariedad", y "CDR", sinónimo de "región hipervariable" o "HVR", son conocidas en la técnica por referirse a secuencias no contiguas de aminoácidos dentro de regiones variables de anticuerpos, que confieren especificidad de antígeno y afinidad de unión. Hay tres CDR en cada región variable de cadena pesada (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) y tres CDR en cada región variable de cadena ligera (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). Las "regiones marco" y "FR" se conocen en la técnica para referirse a las porciones que no son CDR de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera. En general, hay cuatro FR en cada región variable de cadena pesada de longitud completa (FR-H1, FR-H2, FR-H3 y FR-H4) y cuatro FR en cada región variable de cadena ligera de longitud completa (FR-L1, FR-L2, FR-L3 y FR-L4).

Los límites exactos de la secuencia de aminoácidos de una CDR o FR dada se pueden determinar fácilmente usando cualquiera de una serie de esquemas bien conocidos, incluidos los descritos por Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (esquema de numeración "Kabat"), Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948 (esquema de numeración "Chothia"), MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography", J. Mol. Biol. 262, 732-745," (Esquema de numeración "Contact"), Martin *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 86:9268-9272 (1989) (esquema de numeración "AbM"), Lefranc MP *et al.*, "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains", Dev Comp Immunol, Enero de 2003;27(1):55-77 (esquema de numeración "IMGT"), y Honegger A y Plückthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool", J Mol Biol, 8 de junio de 2001;309(3):657-70, (Esquema de numeración "Aho").

Los límites de una determinada CDR o FR pueden variar según el esquema utilizado para la identificación. Por ejemplo, el esquema de Kabat se basa en alineaciones estructurales, mientras que el esquema de Chothia se basa en información estructural. La numeración de los esquemas de Kabat y Chothia se basa en las longitudes de secuencia de las regiones de anticuerpos más comunes, con inserciones acomodadas por letras de inserción, por ejemplo, "30a", y deleciones que aparecen en algunos anticuerpos. Los dos esquemas colocan ciertas inserciones y deleciones ("indels") en diferentes posiciones, dando como resultado la numeración diferencial. El esquema de Contact se basa en el análisis de estructuras cristalinas complejas y es similar en muchos aspectos al esquema de numeración de Chothia.

La Tabla 1, a continuación, enumera los límites de posición a modo de ejemplo de CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 y CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 tal como se identifica por los esquemas de Kabat, Chothia y Contact, respectivamente. Para CDR-H1, la numeración de restos se enumera utilizando los esquemas de numeración de Kabat y Chothia. Las FR se encuentran entre las CDR, por ejemplo, con FR-L1 ubicado entre CDR-L1 y CDR-L2, y así sucesivamente. Se observa que debido a que el esquema de numeración de Kabat que se muestra coloca inserciones en H35A y H35B, el final del bucle Chothia CDR-H1 cuando se numera utilizando la convención de numeración de Kabat que se muestra varía entre H32 y H34, dependiendo de la longitud del bucle.

Tabla 1

CDR	Kabat	Chothia	AbM	Contact
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (numeración de Kabat ¹)	H31--H35B	H26--H32..34	H26--H35B	H30--H35B
CDR-H1 (Numeración de Chothia ²)	H31--H35	H26--H32	H26--H35	H30--H35

(continuación)

CDR	Kabat	Chothia	AbM	Contact
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H50--H58	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101
1 - Kabat <i>et al.</i> (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD				
2 - Al-Lazikani <i>et al.</i> , (1997) JMB 273,927-948				

Por lo tanto, a menos que se especifique de otro modo, una "CDR" o "región determinante de complementariedad", o CDR específicas individuales (por ejemplo, "CDR-H1, CDR-H2), de un anticuerpo dado o región del mismo, tal como una región variable del mismo, debe entenderse que abarca una (o la región determinante de complementariedad específica) definida por cualquiera de los esquemas mencionados anteriormente. Por ejemplo, cuando se indica que una CDR particular (por ejemplo, una CDR-H3) contiene la secuencia de aminoácidos de una CDR correspondiente en una secuencia de aminoácidos de V_H o V_L dada, se entiende que dicha CDR tiene una secuencia de la CDR correspondiente (por ejemplo, CDR-H3) dentro de la región variable, tal como se define en cualquiera de los esquemas mencionados anteriormente. En algunas realizaciones, se especifican secuencias de CDR específicas.

Igualmente, a menos que se especifique de otro modo, una FR o una FR individual especificada (por ejemplo, FR-H1, FR-H2), de un anticuerpo dado o región del mismo, tal como una región variable del mismo, debe entenderse que abarca una región marco (o la específica) definida por cualquiera de los esquemas conocidos. En algunos casos, se especifica el esquema para la identificación de una CDR, FR, o FRs o CDRs, tal como la CDR según lo definido por el método Kabat, Chothia o Contact. En otros casos, se proporciona la secuencia de aminoácidos particular de una CDR o FR.

La expresión "región variable" o "dominio variable" se refiere al dominio de una cadena pesada o ligera de anticuerpo que está implicada en la unión del anticuerpo al antígeno. Los dominios variables de la cadena pesada y la cadena ligera (V_H y V_L , respectivamente) de un anticuerpo natural tienen generalmente estructuras similares, comprendiendo cada dominio cuatro regiones marco conservadas (FR) y tres CDR. (Véase, por ejemplo, Kindt *et al.* Kuby Immunology, 6ª ed., W.H. Freeman y Co., página 91 (2007)). Un solo dominio V_H o V_L puede ser suficiente para conferir especificidad de unión a antígeno. Adicionalmente, se pueden aislar anticuerpos que se unen a un antígeno particular usando un dominio V_H o V_L de un anticuerpo que se une al antígeno para efectuar una detección sistemática de una biblioteca de dominios V_L o V_H complementarios, respectivamente. Véase, por ejemplo, Portolano *et al.*, J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson *et al.*, Nature 352:624-628 (1991).

Entre los anticuerpos proporcionados se encuentran fragmentos de anticuerpos. Un "fragmento de anticuerpo" se refiere a una molécula distinta de un anticuerpo intacto que comprende una porción de un anticuerpo intacto que se une al antígeno al que se une el anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen, pero sin limitación, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; diacuerpos; anticuerpos lineales; regiones de cadena pesada variable (V_H), moléculas de anticuerpos monocatenarios tales como scFv y anticuerpos simples de dominio único V_H ; y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. En realizaciones particulares, los anticuerpos son fragmentos de anticuerpos de cadena simple que comprenden una región de cadena pesada variable y/o una región de cadena ligera variable, tal como scFvs.

Los anticuerpos de dominio único son fragmentos de anticuerpo que comprenden la totalidad o una porción del dominio variable de cadena pesada o la totalidad o una porción del dominio variable de cadena ligera de un anticuerpo. Un anticuerpo de dominio único puede ser un anticuerpo de dominio único humano.

Los fragmentos de anticuerpo se pueden preparar mediante diversas técnicas, incluyendo, pero sin limitación, la digestión proteolítica de un anticuerpo intacto, así como la producción por células hospedadoras recombinantes. En algunas realizaciones, los anticuerpos son fragmentos producidos de forma recombinante, tales como fragmentos que comprenden disposiciones que no se dan de manera natural, tales como aquellos con dos o más regiones de anticuerpos o cadenas unidas por enlazadores sintéticos, por ejemplo, enlazadores peptídicos y/o que pueden no producirse por digestión enzimática de un anticuerpo intacto de origen natural. En algunos aspectos, los fragmentos de anticuerpos son scFv.

Un anticuerpo "humanizado" es un anticuerpo en el que todos o sustancialmente todos los restos de aminoácidos de CDR provienen de CDR no humanas y todos o sustancialmente todos los restos de aminoácidos de FR provienen de FR humanas. Un anticuerpo humanizado puede incluir opcionalmente al menos una porción de una región constante de anticuerpo que proviene de un anticuerpo humano. Una "forma humanizada" de un anticuerpo no humano, se refiere a una variante del anticuerpo no humano que se ha humanizado, normalmente para reducir la inmunogenicidad en humanos, a la vez que se conserva la especificidad y la afinidad del anticuerpo no humano precursor. Se pueden sustituir algunos restos de FR en un anticuerpo humanizado por restos correspondientes de un anticuerpo no humano (por ejemplo, el anticuerpo del que proceden los restos de la CDR), por ejemplo, para restaurar o mejorar la especificidad o afinidad del anticuerpo.

Los anticuerpos anti-ROR1 proporcionados son anticuerpos humanos. Un "anticuerpo humano" es un anticuerpo con una secuencia de aminoácidos que se corresponde con la de un anticuerpo producido por un ser humano o una célula humana o una fuente no humana que utiliza repertorios de anticuerpo humanos u otras secuencias codificantes de anticuerpo humanas, incluyendo bibliotecas de anticuerpos humanos. La expresión excluye formas humanizadas de anticuerpos no humanos que comprenden regiones de unión a antígeno no humanas, tales como aquellas en las que todas o sustancialmente todas las CDR son no humanas. El término incluye fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos humanos.

- 5
- 10 Se pueden preparar anticuerpos humanos administrando un inmunógeno a un animal transgénico que se ha modificado para producir anticuerpos humanos intactos o anticuerpos intactos con regiones variables humanas en respuesta a la exposición a antígenos. Dichos animales normalmente contienen la totalidad o una parte de los loci de inmunoglobulina humanos, que reemplazan a los loci de inmunoglobulina endógenos o que están presentes extracromosómicamente o integrados aleatoriamente en los cromosomas del animal. En tales animales transgénicos, generalmente se han inactivado los loci de inmunoglobulina endógenos. Los anticuerpos humanos también se pueden obtener de bibliotecas de anticuerpos humanos, incluyendo bibliotecas de presentación en fago y libres de células, que contienen secuencias que codifican anticuerpos que provienen de un repertorio humano.
- 15

- 20 Entre los anticuerpos proporcionados se encuentran los anticuerpos monoclonales, incluyendo fragmentos de anticuerpos monoclonales. La expresión "anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de o en una población de anticuerpos sustancialmente homogénea, es decir, los anticuerpos individuales que componen la población son idénticos, excepto por posibles variantes que contengan mutaciones naturales o que surjan durante la producción de una preparación de anticuerpos monoclonales, estando presentes dichas variantes generalmente en cantidades menores. A diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales, que incluyen normalmente diferentes anticuerpos dirigidos contra diferentes epitopos, cada anticuerpo monoclonal de una preparación de anticuerpos monoclonales está dirigido contra un solo epitopo en un antígeno. No debe interpretarse que el término requiera la producción del anticuerpo por cualquier método concreto. Un anticuerpo monoclonal se puede preparar mediante varias técnicas, incluyendo pero sin limitación la generación a partir de un hibridoma, métodos de ADN recombinante, la presentación en fago y otros métodos de presentación de anticuerpos.
- 25
- 30

- Los términos "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente para referirse a un polímero de restos de aminoácidos, y no se limitan a una longitud mínima. Los polipéptidos, incluidos los anticuerpos y las cadenas de anticuerpos y otros péptidos proporcionados, por ejemplo, enlazadores y péptidos de unión a ROR1, pueden incluir restos de aminoácidos que incluyen restos de aminoácidos naturales y/o no naturales. Los términos también incluyen modificaciones posteriores a la expresión del polipéptido, por ejemplo, glucosilación, sialilación, acetilación, fosforilación, y similares. En algunos aspectos, los polipéptidos pueden contener modificaciones con respecto a una secuencia nativa o natural, siempre que la proteína mantenga la actividad deseada. Estas modificaciones pueden ser deliberadas, como a través de mutagénesis dirigida al sitio, o pueden ser accidentales, como a través de mutaciones de hospedadores que producen las proteínas o errores debidos a la amplificación por PCR.
- 35
- 40

Anticuerpos de ejemplo

- De acuerdo con la invención, el anticuerpo anti-ROR1, por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, contienen una secuencia de región variable de cadena ligera y pesada (V_H o V_L) tal como se describe en las reivindicaciones adjuntas. El anticuerpo anti-ROR1, por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, contiene una secuencia de la región V_H que contiene una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 tal como se describe. El anticuerpo anti-ROR1, por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, también contiene una secuencia de la región V_L que contiene una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 tal como se describe. También entre los anticuerpos proporcionados se encuentran aquellos que tienen secuencias al menos en o aproximadamente el 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o el 99 % idénticas a dicha secuencia.
- 45
- 50

- En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo, por ejemplo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, tiene una región variable de cadena pesada (V_H) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19, o contiene una CDR-H1, CDR-H2 y/o CDR-H3 presentes en tal secuencia V_H.
- 55

- En algunos aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (CDR-H3) que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆ (SEQ ID NO: 92), en donde X₁ es D, V, Q, I, T, G, A o E; X₂ es S, F, N, R, G, T, Y, D, Q, M, K, I, L o P; X₃ es S, N, G, E, D, P, I, V, R, F, N, o L; X₄ es Y, R, V, G, S, P, E, A o L; X₅ es D, E, W, R, S, L, A, V, G, o P; X₆ es A, W, S, E, G, Y, R, F, H, V, D, S o Q; X₇ es F, Y, A, W, L, G, D, V, N, S, K o R; X₈ es F, Y, H, E, L, W, V, N, I, D, o nulo; X₉ es F, L, V, S, E, W, G, P, Y, o nulo; X₁₀ es S, E, L, Y, W, F, N, G, P, o nulo; X₁₁ es Y, V, L, F, I, W, N, o nulo; X₁₂ es F, Y, W, o nulo; X₁₃ es Y, F, T, o nulo; X₁₄ es F o nulo; X₁₅ es D o Q; y X₁₆ es I, Y, o P. En algunos de estos aspectos de la divulgación, en dicha CDR-H3, X₁ es D o V; X₂ es S o F; X₃ es S, N, G o E; X₄ es
- 60
- 65

Y, R o V; X₅ es D, E, W o R; X₆ es A, Y, S o E; X₇ es F, Y o A; X₈ es F, Y, H o nulo; X₉ es F, L o nulo; X₁₀ es S o nulo; X₁₁ es Y o nulo; X₁₂ es F o nulo; X₁₃ es nulo; X₁₄ es nulo; X₁₅ es D; y X₁₆ es I o Y. En algunos de tales aspectos de la divulgación, en dicha CDR-H3, X₁ es V o D; X₂ es S o F; X₃ es N o G; X₄ es Y o R; X₅ es E o W; X₆ es Y o G; X₇ es Y; X₈ es F o Y; X₉ es F o nulo; X₁₀ es nulo; X₁₁ es nulo; X₁₂ es nulo; X₁₃ es nulo; X₁₄ es nulo; X₁₅ es D; y X₁₆ es Y.

5 En algunos aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una CDR-H3 que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂DX₁₄ (SEQ ID NO: 93), en donde X₁ es D o V; X₂ es S o F; X₃ es S, N, G o E; X₄ es Y, R o V; X₅ es D, E, W o R; X₆ es A, Y, S o E; X₇ es F, Y o A; X₈ es F, Y, H o nulo; X₉ es F, L o nulo; X₁₀ es S o nulo; X₁₁ es Y o nulo; X₁₂ es F o nulo; y X₁₄ es I o Y.

10 En algunos aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una CDR-H3 que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁X₂X₃X₄X₅X₆YX₈X₉DY (SEQ ID NO: 94), en donde X₁ es V o D; X₂ es S o F; X₃ es N o G; X₄ es Y o R; X₅ es E o W; X₆ es Y o G; X₈ es F o Y; y X₉ es F o nulo.

15 En algunos aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una CDR-H3 que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁SX₃YX₅X₆X₇X₈DX₁₀ (SEQ ID NO: 109), en donde X₁ es V o D; X₃ es S o N; X₅ es D o E; X₆ es Y o A; X₇ es F o Y; X₈ es F o nulo; y X₁₀ es I o Y.

20 En algunos aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una CDR-H3 que contiene la secuencia de aminoácidos: VX₂X₃X₄EYYFDY (SEQ ID NO: 110), en donde X₂ es S o N o R; X₃ es N o G; X₄ es Y o G o S.

25 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174. En cualquiera de tales ejemplos, el anticuerpo proporcionado puede contener una secuencia de la región V_H establecida en cualquiera de los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209 en el que la correspondiente secuencia CDR-H3 contenida en la misma (por ejemplo, correspondiente a los restos de aminoácidos H95-H102 por numeración de Kabat) se reemplaza por la secuencia de CDR-H3 establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174.

35 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45 o 52. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H3 establecida en los SEQ ID NO: 22, 29 o 35. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H3 establecida en los SEQ ID NO: 29 o 35. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 29 o 52. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H3 contenida dentro de la CDR-H3 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H3 contenida dentro de la CDR-H3 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8 o 10. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H3 contenida dentro de la CDR-H3 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 10, 13, 15, 17 o 19. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H3 contenida dentro de la CDR-H3 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13, 15 o 19. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H3 contenida dentro de la CDR-H3 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13 o 15.

50 En algunos aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1) que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁X₂X₃MX₅ (SEQ ID NO: 95), en donde X₁ es S, D o N; X₂ es Y o A; X₃ es Y, A o W; y X₅ es H o S. En algunas realizaciones, en dicha CDR-H1, X₁ es D o N; X₂ es Y o A; X₃ es A o W; y X₅ es S.

55 En algunos aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una CDR-H1 que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁X₂X₃MS (SEQ ID NO: 97), en donde X₁ es D o N; X₂ es Y o A; y X₃ es A o W.

60 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27, 33, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162 o 163. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278 o 279. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 75, 77, 79, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289 o 290. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia

de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27, 33, 75, 77, 79, 269, 270 o 271. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 27, 33, 77, 79, 270 o 271. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 74, 76 o 78. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 contenida dentro de la CDR-H1 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 contenida dentro de la CDR-H1 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8 o 10. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 contenida dentro de la CDR-H1 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 10, 13, 15, 17 o 19. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 contenida dentro de la CDR-H1 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13, 15 o 19. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 contenida dentro de la CDR-H1 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13 o 15.

En algunos aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una región determinante de complementariedad de cadena pesada 2 (CDR-H2) que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁I X₃X₄X₅X₆X₇G X₉X₁₀T X₁₂X₁₃A X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈G (SEQ ID NO: 96), en donde X₁ es I, S o R; X₃ es N, S o K; X₄ es P, G o S; X₅ es K o nulo; X₆ es T o nulo; X₇ es S, D o N; X₉ es G o R; X₁₀ es S o T; X₁₂ es S o D; X₁₃ es Y o H; X₁₅ es Q, D o A; X₁₆ es K, Y o P; X₁₇ es F o V; y X₁₈ es Q o K. En algunos aspectos de la divulgación, dicha CDR-H2, X₁ es S o R; X₃ es S o K; X₄ es G o S; X₅ es K o nulo; X₆ es T o nulo; X₇ es S o D; X₉ es G o R; X₁₀ es S o T; X₁₂ es D; X₁₃ es Y o H; X₁₅ es D o A; X₁₆ es Y o P; X₁₇ es F; y X₁₈ es K.

En algunos aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una CDR-H2 que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁I X₃X₄X₅X₆X₇G X₉X₁₀T X₁₂X₁₃A X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈G (SEQ ID NO: 98), en donde X₁ es I, S o R; X₃ es N, S o K; X₄ es P, G o S; X₅ es K o nulo; X₆ es T o nulo; X₇ es S, D o N; X₉ es G o R; X₁₀ es S o T; X₁₂ es S o D; X₁₃ es Y o H; X₁₅ es Q, D o A; X₁₆ es K, Y o P; X₁₇ es F o V; y X₁₈ es Q o K.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28, 34, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173 o 318. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302 o 303. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316 o 317. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28, 34, 291, 292, 293, 294, 304, 305, 306, 307. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 26, 28, 34, 291, 292, 294, 304, 305 o 307. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 28, 34, 291, 292, 304 o 305. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 80, 81, 82 u 83. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 contenida dentro de la CDR-H2 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 contenida dentro de la CDR-H2 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8 o 10. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 contenida dentro de la CDR-H2 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 10, 13, 15, 17 o 19. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 contenida dentro de la CDR-H2 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13, 15 o 19. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H2 contenida dentro de la CDR-H2 de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13 o 15.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27, 33, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162 o 163; una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28, 34, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173 o 318; y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278 o 279; una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302 o 303; y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174. En algunos aspectos de la

divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 75, 77, 79, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288 o 289; una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316 o 317; y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27, 33, 75, 77, 79, 269, 270 o 271; una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28, 34, 291, 292, 293, 294, 304, 305, 306 o 307; y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27, 33, 75, 77, 79, 269, 270 o 271; una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28, 34, 291, 292, 293, 294, 304, 305, 306 o 307; y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35 o 52. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 27, 33, 77, 79, 269, 271; una CDR-H2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 28, 34, 291, 292, 304 o 305; y una CDR-H3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 29 o 352.

En algunas realizaciones, la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 21 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 26 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente; y la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 45, respectivamente. En algunos aspectos de la divulgación, la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 52, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 68, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 64, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 66, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 318 y 35, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 70, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 55, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 53, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 56, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 61, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 59, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 171 y 60, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 155, 34 y 35, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 156, 34 y 35, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 162, 170 y 50, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 162, 170 y 51, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 161, 169 y 54, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 159, 167 y 57, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 160, 168 y 58, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 158, 166 y 62, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 158, 166 y 63, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 158, 166 y 65, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 157, 165 y 67, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 163, 173 y 69, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 160, 172, 71, respectivamente; o la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 160, 172, 174, respectivamente.

En algunos aspectos de la divulgación, la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 269, 293 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 269, 294 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 270, 292 y 29, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 271, 291 y 35, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 276, 291 y 35, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 271, 291 y 52, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 276, 291 y 52, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 270, 296 y 45, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 270, 296 y 68, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 270, 296 y 64, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 270, 296 y 66, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 271, 295 y 35, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID

20, 83 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 81 y 29, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 82 y 35, respectivamente; o la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 82 y 52, respectivamente.

5 En algunos aspectos de la divulgación, la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 269, 293 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 269, 294 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 270, 292 y 29, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 271, 291 y 35, respectivamente; o la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 271, 291 y 52, respectivamente.

15 En algunos aspectos de la divulgación, la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 75, 306 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 75, 307 y 22, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 77, 305 y 29, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 79, 304 y 35, respectivamente; o la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 79, 304 y 52, respectivamente.

20 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8 o 10. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 10, 13, 15, 17 o 19. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13, 15 o 19. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13 o 15.

35 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H contiene cualquiera de las CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 tal como se describe y contiene una región marco que contiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia con la región marco establecida en la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo anti-ROR1 puede contener una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente, contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209, y una región marco que contiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia con la región marco de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209.

50 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H contiene cualquiera de las CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 tal como se describe y contiene una región marco que contiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia con la región marco establecida en la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19. Por ejemplo, en algunas realizaciones y aspectos de la divulgación, el anticuerpo anti-ROR1 puede contener una CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19, y una región marco que contiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia con la región marco de la secuencia de aminoácidos expuesta en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19.

60 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo contiene una región V_H que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo contiene una región V_H que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo contiene una región V_H que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 10, 13, 15 o 19. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo contiene la región V_H que

tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 13, 15 o 19. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo contiene una región V_H que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 13 o 15.

- 5 También se proporcionan o enseñan anticuerpos que tienen secuencias de al menos o aproximadamente el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idénticos a tales secuencias.

10 También se desvela un anticuerpo de dominio único (sdAb) que contiene solo la secuencia de la región V_H, tal como cualquiera de las secuencias de la región V_H descritas anteriormente o una porción de unión a antígeno suficiente del mismo.

15 De acuerdo con la invención, el anticuerpo anti-ROR1 que contiene una región V_H que contiene además una cadena ligera o una porción de unión a antígeno suficiente del mismo. El anticuerpo contiene una región V_H y una región V_L, o una porción de unión a antígeno de una región V_H y V_L suficiente. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, una secuencia de la región V_H puede ser cualquiera de las secuencias de V_H. En algunas de tales realizaciones, el anticuerpo es un fragmento de unión a antígeno, tal como un Fab o un scFv. En algunas de tales realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa o intacto que también contiene una región constante.

20 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo, por ejemplo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, tiene una región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248, o una secuencia de aminoácidos que tenga al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo, por ejemplo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, tiene una región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18, o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

30 En algunos aspectos de la divulgación, la región V_L del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una región determinante de complementariedad de la cadena ligera 3 (CDR-L3) que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO: 99), en donde X₁ es Q, A o K; X₂ es Q, V, A o S; X₃ es Y, W o L; X₄ es E, D, K o N; X₅ es S, D, N o G; X₆ es L, T, S, D, R o Y; X₇ es P, G, L, S, N o T; X₈ es D, S, N, o nulo; X₉ es H, G, L o nulo; X₁₀ es Y, P, V, R, H o L; y X₁₁ es T, V, S o M. En algunas realizaciones, en dicha CDR-L3, X₁ es Q o A; X₂ es Q, V o A; X₃ es Y o W; X₄ es E o D; X₅ es S o D; X₆ es L, T o S; X₇ es P, G o L; X₈ es D, S o nulo; X₉ es H, G o nulo; X₁₀ es Y, P o V; y X₁₁ es T o V.

40 En algunos aspectos de la divulgación, la región V_L del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una región determinante de complementariedad de la cadena ligera 3 (CDR-L3) que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ (SEQ ID NO: 100), en donde X₁ es Q o A; X₂ es Q, V o A; X₃ es Y o W; X₄ es E o D; X₅ es S o D; X₆ es L, T o S; X₇ es P, G o L; X₈ es D, S o nulo; X₉ es H, G o nulo; X₁₀ es Y, P o V; y X₁₁ es T o V.

45 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 232 o 233. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado puede contener una secuencia de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248 en la que la correspondiente secuencia de CDR-L3 contenida en la misma (por ejemplo, correspondiente a los restos de aminoácidos L89 a L97 por numeración de Kabat) se reemplaza por la secuencia CDR-L3 establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 232 o 233. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado puede contener una secuencia de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18 en la que la secuencia de CDR-L3 correspondiente contenida en ella (por ejemplo, correspondiente a los restos de aminoácidos L89 a L97 por numeración de Kabat) se reemplaza por la secuencia de CDR-L3 establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48 y 49.

55 En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32 o 38. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L3 contenida dentro de la CDR-L3 de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 32 o 38. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L3 contenida dentro de la CDR-L3 de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14 o 16.

65 En algunos aspectos de la divulgación, la región V_L del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una región determinante de complementariedad de la cadena ligera 1 (CDR-L1) que contiene la secuencia de aminoácidos: X₁X₂SX₄X₅X₆X₇X₈SX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃ (SEQ ID NO: 101), en donde X₁ es Q, G o S; X₂ es A o G; X₄ es Q, N o S; X₅ es S o

nulo; X₆ es N o nulo; X₇ es D o I; X₈ es I o G; X₁₀ es N o E; X₁₁ es Y o S; X₁₂ es L o V; y X₁₃ es N o Y.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30, 36, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 217, 216, 218, 219 o 220. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L1 contenida dentro de la CDR-L1 de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30 o 36. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L1 contenida dentro de la CDR-L1 de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

En algunos aspectos de la divulgación, la región V_L del anticuerpo anti-ROR1 es una que incluye una región determinante de complementariedad de la cadena ligera 2 (CDR-L2) que contiene la secuencia de aminoácidos de X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇ (SEQ ID NO: 102), en donde X₁ es D o R; X₂ es A, T o N; X₃ es S, T o N; X₄ es Y, D o Q; X₅ es L o R; X₆ es E o P; y X₇ es T o S.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 24, 31, 37, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230 o 231. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L2 contenida dentro de la CDR-L2 de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 24, 31 o 37. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L2 contenida dentro de la CDR-L2 de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30, 36, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219 o 220; una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 24, 31, 37, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230 o 231; y una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49 o 233. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30 o 36; una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 24, 31 o 37; y una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48 49 o 233. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L1 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30 o 36; una CDR-L2 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 24, 31 o 37; y una CDR-L3 que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32 o 38.

En algunas realizaciones, la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 23, 24 y 25, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 30, 31 y 32, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 216, 227 y 40, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 218, 229 y 39, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 219, 230 y 43, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 220, 231 y 46, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 212, 223 y 42, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 215, 226 y 44, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 217, 228 y 41;. En algunos aspectos de la divulgación, la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 210, 221 y 49, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 210, 221 y 233, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 211, 222 y 48, respectivamente; la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 214, 225 y 232, respectivamente; o la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 contienen las secuencias de los SEQ ID NO: 213, 224 y 47, respectivamente.

En algunas realizaciones o en algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14 o 16.

En algunas realizaciones, la región V_L contiene cualquiera de las CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 proporcionadas y contiene una región marco que contiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia con la región marco de la secuencia de aminoácidos establecida en

los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. Por ejemplo, en algunas realizaciones o en algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo anti-ROR1 puede contener una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248, y una región marco que contiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia con la región marco de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248.

En algunas realizaciones, la región V_L contiene cualquiera de las CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 proporcionadas y contiene una región marco que contiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia con la región marco de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. Por ejemplo, el anticuerpo anti-ROR1 puede contener una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente, contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18, y una región marco que contiene al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % de identidad de secuencia con la región marco de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene una región V_L que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una región V_L que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado contiene una región V_L que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14 o 16.

También se proporcionan anticuerpos que tienen secuencias al menos en o aproximadamente al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idénticos a tales secuencias.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209 y la región V_L del anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19 y la región V_L del anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 10, 13, 15 o 19 y la región V_L del anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones, la región V_H del anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 13, 15 o 19 y la región V_L del anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones, la región V_H del anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 13 o 15 y la región V_L del anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14 o 16.

También se proporcionan anticuerpos que tienen secuencias al menos en o aproximadamente al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idénticos a tales secuencias.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo contiene la CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209; y contiene las secuencias de CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo contiene la CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19; y contienen las secuencias de CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la región V_H del anticuerpo contiene la CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 10, 13, 15, 17 o 19; y contienen las secuencias de CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones, la región V_H del anticuerpo contiene la CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13, 15 o 19; y contienen las secuencias de CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18. En algunas realizaciones, la región V_H del anticuerpo contiene la CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 13 o 15; y contienen las secuencias de CDR-L1, CDR-L2

y CDR-L3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) establecida en los SEQ ID NO: 14 o 16.

5 En algunas realizaciones, las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 19 y 18, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 17 y 18, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 15 y 16 respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 182 y 242 respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 182 y 246, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 182 y 247, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 185 y 248, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 186 y 248, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 177 y 238, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 180 y 241, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 181 y 241, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 183 y 243 respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 183 y 244 respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 184 y 243, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 184 y 244 respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 183 y 245, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 184 y 245, respectivamente. En algunos aspectos de la divulgación, las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 175 y 234, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 175 y 235, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 176 y 236, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 176 y 237, respectivamente; las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 179 y 240 respectivamente; o las regiones V_H y V_L del anticuerpo o del fragmento comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 178 y 239, respectivamente.

35 También se proporcionan o enseñan anticuerpos que tienen secuencias de al menos o aproximadamente el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idénticos a tales secuencias.

40 En algunas realizaciones, el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo de cadena simple, tal como un scFv o diacuerpo. En algunas realizaciones, el anticuerpo de cadena simple incluye uno o más enlazadores que se unen a dos dominios o regiones de anticuerpos, tales como una región de cadena pesada variable (V_H) y una cadena ligera variable (V_L). El enlazador normalmente es un enlazador peptídico, por ejemplo, un enlazador peptídico flexible y/o soluble. Entre los enlazadores se encuentran los ricos en glicina y serina y/o en algunos casos treonina. En algunas realizaciones, los enlazadores incluyen además restos cargados tales como lisina y/o glutamato, que pueden mejorar la solubilidad. En algunas realizaciones, los enlazadores incluyen además una o más prolina.

50 Por consiguiente, los anticuerpos anti-ROR1 proporcionados incluyen fragmentos de anticuerpos de cadena simple, tales como scFv y diacuerpos, en particular, fragmentos de cadena simple humana, que comprenden normalmente enlazadores que unen dos dominios o regiones de anticuerpos, tales como los dominios V_H y V_L. El enlazador normalmente es un enlazador peptídico, por ejemplo, un enlazador peptídico flexible y/o soluble, tal como una rica en glicina y serina.

55 En algunos aspectos, los enlazadores ricos en glicina y serina (y/o treonina) incluyen al menos el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % de tales aminoácidos. En algunas realizaciones, incluyen al menos en o alrededor del 50 %, el 55 %, el 60 %, el 70 % o el 75 %, glicina, serina y/o treonina. En algunas realizaciones, el enlazador está compuesto sustancialmente por completo de glicina, serina y/o treonina. Los enlazadores generalmente tienen entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 aminoácidos de longitud, normalmente entre o aproximadamente 10 y en o aproximadamente 30, por ejemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30, y en algunos ejemplos entre 10 y 25 aminoácidos de longitud. Los enlazadores a modo de ejemplo incluyen enlazadores que tienen diversos números de repeticiones de la secuencia GGGGS (4GS; SEQ ID NO:111) o GGGG (3GS; SEQ ID NO: 112), tal como entre 2, 3, 4 y 5 repeticiones de dicha secuencia. Los enlazadores a modo de ejemplo incluyen aquellos que tienen o consisten en una secuencia establecida en la SEQ ID NO: 91 (GGGGSGGGGSGGGGS). Los enlazadores a modo de ejemplo incluyen además aquellos que tienen o consisten en la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 113 (GSTSGSGKPGSGEGSTKG).

65 Por consiguiente, en algunas realizaciones, las realizaciones proporcionadas incluyen fragmentos de cadena simple,

por ejemplo, scFv, que comprenden uno o más de los enlazadores mencionados anteriormente, tales como enlazadores ricos en glicina/serina, incluidos enlazadores que tienen repeticiones de GGGs o GGGGS, tales como el enlazador establecido como la SEQ ID NO: 91.

- 5 En algunas realizaciones, el enlazador tiene una secuencia de aminoácidos que contiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 91. El fragmento, por ejemplo, scFv, puede incluir una región V_H o parte de la misma, seguida del enlazador, seguida de una V_L o partes de la misma. El fragmento, por ejemplo, el scFv, puede incluir la V_L, seguida del enlazador, seguido por la V_H
- 10 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el scFv tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268, o tiene una secuencia de al menos el 90 % o aproximadamente, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268. En algunos aspectos, el scFv tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12, o tiene una secuencia de al menos o aproximadamente el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12. En algunos aspectos, el scFv tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 4 o 6, o tiene una secuencia al menos en o aproximadamente el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 4 o 6.

25 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el scFv contiene la V_H, el enlazador y la V_L tal como se establece en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268, o una secuencia de al menos el 90 % o aproximadamente, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idéntica a tal secuencia, pero en la que V_H y V_L están configuradas en la orientación opuesta, es decir, VL-V_H, en comparación con dicha secuencia. En algunos aspectos, el scFv tiene la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12, o tiene una secuencia de al menos o aproximadamente el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12, pero en la que V_H y V_L están configuradas en la orientación opuesta, es decir, VL-V_H, en comparación con dicha secuencia. En algunas realizaciones, el scFv tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 12, pero en la que V_H y V_L están configuradas en la orientación opuesta, es decir, VL-V_H, en comparación con dicha secuencia. En algunas realizaciones, el scFv tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6, pero en la que V_H y V_L están configuradas en la orientación opuesta, es decir, VL-V_H, en comparación con dicha secuencia.

35 También se proporcionan anticuerpos humanos anti-ROR1, por ejemplo, fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo epítipo o al epítipo superpuesto de una proteína ROR1, tal como una proteína ROR1 humana, tal como el epítipo unido específicamente por un anticuerpo de referencia. Dicho anticuerpo puede ser cualquiera de los anticuerpos proporcionados.

40 También se proporcionan anticuerpos humanos anti-ROR1, por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo de unión a antígeno, que se unen específicamente a una proteína ROR1 humana y compiten por la unión a la proteína ROR1 con un anticuerpo de referencia que es el anticuerpo anti-ROR1 designado R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

45 En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia puede ser un scFv que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268, o que tiene una secuencia de al menos o aproximadamente el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268. En algunas de tales realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia puede ser un scFv que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12, o que tiene una secuencia de al menos o aproximadamente el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 % idéntica a la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia puede ser un anticuerpo que contiene la V_H y V_L de un scFv que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268, tal como se establece en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12.

60 En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación de un anticuerpo anti-ROR1 humano proporcionado, el anticuerpo humano contiene una región V_H que contiene una porción que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento V de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal, una porción con al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento D de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal, y/o una porción que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento J de cadena

pesada humana de nucleótidos de la línea germinal; y/o contiene una región V_L que contiene una porción con al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento V de cadena kappa o lambda de nucleótidos de la línea germinal, y/o una porción con al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento J de cadena kappa o lambda de nucleótidos de la línea germinal humana. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la porción de la región V_H se corresponde con la CDR-H1, CDR-H2 y/o CDR-H3. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la porción de la región V_H se corresponde con la región marco 1 (FR1), FR2, FR2 y/o FR4. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la porción de la región V_L se corresponde con la CDR-L1, CDR-L2 y/o CDR-L3. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, la porción de la región V_L se corresponde con la FR1, FR2, FR2 y/o FR4.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo humano contiene una CDR-H1 que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de la correspondiente región CDR-H1 dentro de una secuencia codificada por un segmento V de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal. Por ejemplo, el anticuerpo humano en algunas realizaciones o aspectos contiene una CDR-H1 que tiene una secuencia que es 100 % idéntica o con no más de una, dos o tres diferencias de aminoácidos en comparación con la correspondiente región CDR-H1 dentro de una secuencia codificada por un segmento V de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo humano contiene una CDR-H2 que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de la correspondiente región CDR-H2 dentro de una secuencia codificada por un segmento V de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal. Por ejemplo, el anticuerpo humano en algunas realizaciones o aspectos contiene una CDR-H2 que tiene una secuencia que es 100 % idéntica o con no más de una, dos o tres diferencias de aminoácidos en comparación con la correspondiente región CDR-H2 dentro de una secuencia codificada por un segmento V de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo humano contiene una CDR-H3 que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de la correspondiente región CDR-H3 dentro de una secuencia codificada por un segmento V, un segmento D y un segmento J de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal. Por ejemplo, el anticuerpo humano en algunas realizaciones o aspectos contiene una CDR-H3 que tiene una secuencia que es 100 % idéntica o con no más de una, dos o tres diferencias de aminoácidos en comparación con la correspondiente región CDR-H3 dentro de una secuencia codificada por un segmento V, un segmento D y un segmento J de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo humano contiene una CDR-L1 que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de la correspondiente región CDR-L1 dentro de una secuencia codificada por un segmento V de cadena ligera humana de nucleótidos de la línea germinal. Por ejemplo, el anticuerpo humano en algunas realizaciones o aspectos contiene una CDR-L1 que tiene una secuencia que es 100 % idéntica o con no más de una, dos o tres diferencias de aminoácidos en comparación con la correspondiente región CDR-L1 dentro de una secuencia codificada por un segmento V de cadena ligera humana de nucleótidos de la línea germinal.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo humano contiene una CDR-L2 que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de la correspondiente región CDR-L2 dentro de una secuencia codificada por un segmento V de cadena ligera humana de nucleótidos de la línea germinal. Por ejemplo, el anticuerpo humano en algunas realizaciones o aspectos contiene una CDR-L2 que tiene una secuencia que es 100 % idéntica o con no más de una, dos o tres diferencias de aminoácidos en comparación con la correspondiente región CDR-L2 dentro de una secuencia codificada por un segmento V de cadena ligera humana de nucleótidos de la línea germinal.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo humano contiene una CDR-L3 que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de la correspondiente región CDR-L3 dentro de una secuencia codificada por un segmento V y un segmento J de cadena ligera humana de nucleótidos de la línea germinal. Por ejemplo, el anticuerpo humano en algunas realizaciones o aspectos contiene una CDR-L3 que tiene una secuencia que es 100 % idéntica o con no más de una, dos o tres diferencias de aminoácidos en comparación con la correspondiente región CDR-L3 dentro de una secuencia codificada por un segmento V y un segmento J de cadena ligera humana de nucleótidos de la línea germinal.

En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo humano contiene una región marco que contiene secuencias de segmentos de genes de la línea germinal humana. Por ejemplo, en algunas realizaciones o aspectos, el anticuerpo humano contiene una región V_H en la que la región marco, por ejemplo, FR1, FR2, FR3 y FR4, tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una región marco codificada por un segmento de anticuerpo de la línea germinal humana, tal como un segmento V y/o J. En algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo humano contiene una región V_L en la que la región marco,

por ejemplo, FR1, FR2, FR3 y FR4, tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una región marco codificada por un segmento de anticuerpo de la línea germinal humana, tal como un segmento V. Por ejemplo, en algunas de tales realizaciones o aspectos, la secuencia marco de la secuencia de V_H y/o V_L difiere en no más de 10 aminoácidos, tal como no más de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 aminoácidos, en comparación con la región marco codificada por un segmento de anticuerpo de la línea germinal humana.

El anticuerpo, por ejemplo, el fragmento de anticuerpo, puede contener al menos una parte de una región constante de inmunoglobulina, tal como uno o más dominios de región constante. En algunas realizaciones, las regiones constantes incluyen una región constante de cadena ligera y/o una región constante de cadena pesada 1 (CH1). En algunas realizaciones, el anticuerpo incluye un dominio CH2 y/o CH3, tal como una región Fc. En algunas realizaciones, la región Fc es una región Fc de una IgG humana, tal como una IgG1 o IgG4.

También se proporcionan ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos y/o porciones, por ejemplo, cadenas, del mismo. Entre los ácidos nucleicos proporcionados se encuentran los que codifican los anticuerpos anti-ROR descritos en el presente documento. Los ácidos nucleicos pueden incluir los que abarcan nucleótidos y bases naturales y/o no naturales, por ejemplo, incluidos aquellos con modificaciones en la estructura principal. Las expresiones "molécula de ácido nucleico", "ácido nucleico" y "polinucleótido" se pueden usar indistintamente y se refieren a un polímero de nucleótidos. Tales polímeros de nucleótidos pueden contener nucleótidos naturales y/o no naturales, e incluyen, pero sin limitación, ADN, ARN y APN. "Secuencia de ácido nucleico" se refiere a la secuencia lineal de nucleótidos que comprende la molécula de ácido nucleico o polinucleótido.

También se enseñan los vectores que contienen los ácidos nucleicos, las células hospedadoras que contienen los vectores, por ejemplo, para producir los anticuerpos. También se enseñan métodos para producir los anticuerpos. El ácido nucleico puede codificar una secuencia de aminoácidos que comprende la V_L y/o una secuencia de aminoácidos que comprende la V_H del anticuerpo (por ejemplo, las cadenas ligeras y/o pesadas del anticuerpo). Se desvelan uno o más vectores (por ejemplo, vectores de expresión) que comprenden dicho ácido nucleico. Se proporciona una célula hospedadora que comprende dicho ácido nucleico. Una célula hospedadora puede comprender (por ejemplo, se puede transformar con): un vector que comprende un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende la V_H del anticuerpo. Una célula hospedadora puede comprender (por ejemplo, se puede transformar con): (1) un vector que comprende un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende la V_L del anticuerpo y una secuencia de aminoácidos que comprende la V_H del anticuerpo o (2) un primer vector que comprende un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende la V_L del anticuerpo y un segundo vector que comprende un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que comprende la V_H del anticuerpo.

También se desvelan métodos para preparar los anticuerpos anti-ROR1 (incluidos los fragmentos de unión a antígeno). Para la producción recombinante del anticuerpo anti-ROR1, el ácido nucleico que codifica un anticuerpo, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, se puede aislar e insertar en uno o más vectores para la clonación y/o expresión adicional en una célula hospedadora. Dicho ácido nucleico puede aislarse y secuenciarse fácilmente usando procedimientos convencionales (por ejemplo, usando sondas de oligonucleótidos que son capaces de unirse específicamente a genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo). En algunos aspectos de la divulgación, se enseña un método para fabricar el anticuerpo anti-ROR1, en donde el método comprende cultivar una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico que codifica el anticuerpo, según lo dispuesto anteriormente, en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo y opcionalmente, recuperar el anticuerpo de la célula hospedadora (o del medio de cultivo de la célula hospedadora).

Además de procariontes, los microbios eucariotas, tales como hongos filamentosos o levaduras, son hospedadores de clonación o expresión adecuados para vectores que codifican anticuerpos, incluyendo cepas de hongos y levaduras cuyas vías de glicosilación se han modificado para imitar o aproximarse a las de las células humanas, lo que da como resultado la producción de un anticuerpo con un patrón de glicosilación parcial o completamente humano. Véase Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), y Li *et al.*, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006).

Las células eucariotas a modo de ejemplo que se pueden usar para expresar polipéptidos incluyen, pero sin limitación, células COS, incluyendo células COS 7; células 293, incluyendo células 293-6E; células CHO, incluyendo CHO-S, células CHO DG44. Lec13 y células FUT8 CHO; células PER.C6®; y células NSO. Las cadenas pesadas y/o cadenas ligeras del anticuerpo se pueden expresar en levadura. Véase, por ejemplo, la Publicación de EE.UU. N.º US 2006/0270045 A1. Se puede seleccionar una célula hospedadora eucariota particular en función de su capacidad para realizar modificaciones postraduccionales deseadas en las cadenas pesadas y/o cadenas ligeras. Por ejemplo, las células CHO producen polipéptidos que tienen un mayor nivel de sialilación que el mismo polipéptido producido en células 293.

El anticuerpo se puede producir en un sistema sin células. Se describen ejemplos de sistemas libres de células, por ejemplo, en Sitaraman *et al.*, *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009); Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004); Endo *et al.*, *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003).

Algunos aspectos de la divulgación incluyen además vectores y células hospedadoras y otros sistemas de expresión para expresar y producir los anticuerpos y otras proteínas de unión, incluyendo células hospedadoras eucariotas y

procariotas, incluyendo bacterias, hongos filamentosos y levaduras, así como células de mamíferos tales como células humanas, así como sistemas de expresión libres de células.

Características a modo de ejemplo

5 En algunos aspectos, los anticuerpos proporcionados tienen una o más características funcionales especificadas, tales como propiedades de unión, incluida la unión a epítopos particulares, tal como epítopos que son similares o se superponen con aquellos específicamente unidos por otros anticuerpos tales como anticuerpos de referencia, la capacidad de competir por la unión con otros anticuerpos tales como anticuerpos de referencia y/o afinidades de unión
10 particulares.

15 En algunas realizaciones, los anticuerpos se unen específicamente a la proteína ROR1. En algunas realizaciones, la ROR1 se refiere a la ROR1 humana. La observación de que un anticuerpo u otra molécula de unión se une a ROR1 o se une específicamente a ROR1 no significa necesariamente que se una a ROR1 de todas las especies. Por ejemplo, en algunas realizaciones, características de la unión a ROR1, tales como la capacidad de unirse específicamente a la misma y/o competir por la unión a la misma con un anticuerpo de referencia, y/o unirse con una afinidad particular o competir en un grado particular, en algunas realizaciones, se refiere a la capacidad con respecto a una proteína ROR1 humana y el anticuerpo puede no tener esta característica con respecto a un ROR1 de otra especie tal como el ratón.
20 En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a la ROR1 humana y se une a la ROR1 de otra especie, tal como ratón.

25 En algunas realizaciones, los anticuerpos se unen específicamente a ROR1 humana, tal como a un epítipo o región de ROR1 humana, tal como la ROR1 humana establecida en la SEQ ID NO: 103 (N.º de GenBank NP_0050032, tal como codificado por nucleótidos establecidos en el N.º de GenBank NM_005012.3), o una variante alélica o variante de corte y empalme de la misma. En una realización, la ROR1 humana es una variante de transcripción o isoforma que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 104 o la SEQ ID NO: 105.

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a ROR1 no humana, tal como la ROR1 de mono, conejo, rata, ratón u otras especies. En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a la ROR1 de ratón, tal como a un epítipo o región de ROR1 de ratón, tal como la ROR1 de ratón establecida en la SEQ ID NO: 106 (N.º de GenBank NP_038873, tal como la codificada por nucleótidos establecida en el N.º de GenBank NM_013845). En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a la ROR1 humana y se une a la ROR1 de ratón. En algunas realizaciones, el grado de unión de un anticuerpo anti-ROR1 a una ROR1 no humana, tal como la ROR1 de ratón, es al menos o aproximadamente al menos el 75 %, el 80 %, el 90 %, el 95 %, el 100 %, el 110 %, el 120 %, el 130 %, el 140 %, el 150 % o más de la unión del anticuerpo a ROR1.
35

En algunas realizaciones, los anticuerpos no se unen a ROR1 de ratón, tal como la ROR1 de ratón establecida en la SEQ ID NO: 106 (N.º de GenBank NP_038873, tal como codificada por nucleótidos establecida en el N.º de GenBank NM_013845).

40 En una realización, el alcance de la unión de un anticuerpo anti-ROR1 a una proteína no relacionada, proteína que no es ROR1 o una ROR1 no humana u otra proteína que no es ROR1, es menor de o aproximadamente el 10 % de la unión del anticuerpo a la ROR1 humana medida, por ejemplo, mediante un radioinmunoensayo (RIA). En algunas realizaciones, entre los anticuerpos proporcionados están los anticuerpos en los que la unión a ROR1 de ratón es menor o igual o aproximadamente el 10 % de la unión del anticuerpo a ROR1 humana. En algunas realizaciones, entre
45 los anticuerpos proporcionados están los anticuerpos en los que se unen a una ROR2, tal como una ROR2 humana, es menor o igual o aproximadamente el 10 % de la unión del anticuerpo a ROR1 humana.

50 En algunas realizaciones, los anticuerpos proporcionados son capaces de unirse a ROR1, tal como ROR1 humana y/o ROR1 de ratón, con al menos cierta afinidad, medido por cualquiera de una serie de métodos conocidos. En algunas realizaciones, la afinidad está representada por una constante de disociación (Kd). En algunas realizaciones, la afinidad está representada por la CE50.

55 En algunas realizaciones, la afinidad de unión (CE50) y/o la constante de disociación del anticuerpo a ROR1, tal como ROR1 humana o ROR1 de ratón, es de aproximadamente 0,1 nM a 500 nM, 0,1 nM a 100 nM, 0,1 nM a 50 nM, 0,1 nM a 10 nM, 0,1 nM a 1 nM, 1 nM a 500 nM, 1 nM a 100 nM, 1 nM a 50 nM, 1 nM a 10 nM, 10 nM a 500 nM, 10 nM a 100 nM, 10 nM a 50 nM, 50 nM a 500 nM, 50 nM a 100 nM o 100 nM a 500 nM. En ciertas realizaciones, la afinidad de unión (CE50) y/o la constante de disociación del anticuerpo a ROR1, tal como ROR1 humana o ROR1 de ratón, es igual o inferior a 100 nM o aproximadamente, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, 10 nM, 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM o 1 nM. En algunas
60 realizaciones, los anticuerpos se unen a ROR1, tal como ROR1 humana o ROR1 de ratón, con una afinidad de unión sub-nanomolar, por ejemplo, con una afinidad de unión inferior a 1 nM, tal como menos de 0,9 nM, 0,8 nM, 0,7 nM, 0,6 nM, 0,5 nM, 0,4 nM, 0,3 nM, 0,2 nM o 0,1 nM.

65 En algunas realizaciones, los anticuerpos, tales como los anticuerpos humanos, se unen específicamente a un epítipo o región particular de ROR1, tal como generalmente un epítipo o región extracelular. ROR1 es una proteína de membrana de tipo I que contiene una región extracelular que contiene un dominio de inmunoglobulina (Ig), un dominio

- frizzled (Fz) y un dominio kringle (Kr) seguido de un dominio transmembrana. Con referencia a la ROR1 humana establecida en la SEQ ID NO: 103, la región extracelular se corresponde con los aminoácidos 1-377, en donde los aminoácidos 13-118 se corresponden con el dominio Ig, los aminoácidos 136-270 se corresponden con el dominio Fz y los aminoácidos 283-362 se corresponden con el dominio Kr. En algunas realizaciones, los anticuerpos, tales como anticuerpos humanos, se unen a un epítipo que comprende restos dentro del dominio Ig, el dominio Fz y/o el dominio Kr. En algunas realizaciones, los anticuerpos, tales como anticuerpos humanos, se unen a un epítipo que comprende restos con el dominio Ig y/o el dominio Fz. En algunas realizaciones, los anticuerpos, tales como anticuerpos humanos, se unen a un epítipo que comprende restos dentro de los dominios Ig y Fz.
- De acuerdo con la invención, algunas de las propiedades o características de los anticuerpos proporcionados se describen en relación con las propiedades observadas para otro anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo de referencia. El anticuerpo de referencia es el anticuerpo IgG1 de conejo/humano quimérico designado R12 (véase, por ejemplo, Yang *et al.* (2011) PloS ONE, 6:e21018; la solicitud de patente de EE.UU. N.º US 2013/0251642), y/o un fragmento obtenido del mismo tal como un fragmento scFv del mismo. Se ha demostrado que un receptor de antígeno quimérico (CAR) que contiene un fragmento scFv de unión a antígeno de R12 promueve eficazmente la reactividad antitumoral en una terapia CAR (Hudecek *et al.* (2013) Clin. Cancer Res., 19:3153; solicitud PCT publicada internacionalmente. N.º WO2014031687).
- Por ejemplo, en algunas realizaciones, el anticuerpo de referencia tiene una región V_H que contiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 85, o comprende la CDR1, la CDR2 y/o la CDR3 dentro de dicha secuencia, y/o tiene una V_L que contiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 86, o comprende la CDR1, la CDR2 y/o la CDR3 dentro de dicha secuencia. Por ejemplo, el anticuerpo de referencia puede ser un anticuerpo que contiene una secuencia CDR-H1 de AYYMS (SEQ ID NO:87), una secuencia CDR-H2 de TIYPSSGKTYATWWNG (establecida en la SEQ ID NO:88), una secuencia CDR-H3 de DSYADDGALFN (SEQ ID NO:72), una secuencia CDR-L1 de TLSSAHKTDITD (SEQ ID NO:89), una secuencia CDR-L2 de GSYTKRP (SEQ ID NO:90) y/o una secuencia CDR-L3 de GADYIGGYV (SEQ ID NO:73). En algunas realizaciones, el anticuerpo de referencia es un scFv que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:84.
- En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia es el anticuerpo de ratón anti-ROR1 humano designado 2A2, y/o un fragmento obtenido del mismo, tal como un fragmento scFv del mismo, y/o un anticuerpo que contiene las secuencias de V_H y V_L de tal anticuerpo y/o las CDR de cadena pesada y ligera de tal anticuerpo (véase, por ejemplo, Baskar *et al.* (2012) I, 4:349-361; Solicitud de Patente de EE.UU. publicada. N.º US2012/20058051).
- Por ejemplo, en algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia tiene una región V_H que contiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 114, o comprende la CDR1, la CDR2 y/o la CDR3 dentro de dicha secuencia, y/o tiene una V_L que contiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 115, o comprende la CDR1, la CDR2 y/o la CDR3 dentro de dicha secuencia. Por ejemplo, el anticuerpo de referencia puede ser un anticuerpo que contiene una secuencia CDR-H1 de DYEMH (SEQ ID NO:116), una secuencia CDR-H2 de AIDPETGGTAYNQKFKG (establecida en la SEQ ID NO:117), una secuencia CDR-H3 de YYDYDSFTY (SEQ ID NO:118), una secuencia CDR-L1 de KASQNVDAAVA (SEQ ID NO:119), una secuencia CDR-L2 de SASNRYT (SEQ ID NO:120) y/o una secuencia CDR-L3 de QQYDIYPYT (SEQ ID NO:121). En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia es una forma scFv del anticuerpo 2A2.
- En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia es un anticuerpo anti-ROR1 humano o humanizado. Se describen anticuerpos anti-ROR1 humanizados a modo de ejemplo en la Sol. Internacional PCT N.º WO2014/031174. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia es una variante humanizada de un anticuerpo designado 99961. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia tiene una región V_H que contiene la secuencia establecida en los SEQ ID NO: 122, 123, 124 o 125, o comprende la CDR1, la CDR2 y/o la CDR3 dentro de dicha secuencia, y/o tiene una V_L que contiene la secuencia establecida en los SEQ ID NO: 126, 127, 128 o 129 o comprende la CDR1, la CDR2 y/o la CDR3 dentro de dicha secuencia. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia puede ser un anticuerpo que contiene una secuencia CDR-H1 establecida en los SEQ ID NO: 130 o 133, una secuencia de CDR-H2 establecida en los SEQ ID NO:131 o 134, una secuencia de CDR-H3 establecida en los SEQ ID NO:132 o 135, una secuencia de CDR-L1 establecida en los SEQ ID NO:136 o 139, una secuencia de CDR-L2 establecida en los SEQ ID NO:137 o 140 y/o una secuencia de CDR-L3 establecida en los SEQ ID NO: 138 o 141.
- En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene CDR de cadena pesada y ligera que son distintas de las CDR presentes en el anticuerpo o anticuerpos de referencia. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene CDR de cadena pesada y ligera que son distintas de las CDR presentes en el anticuerpo designado R12, tal como las presente en la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 85 y/o la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 86. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene CDR de cadena pesada y ligera que son distintas de las CDR presentes en el anticuerpo designado 2A2, tal como las presente en la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 104 y/o la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 105. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo proporcionado contiene las CDR de cadena pesada y ligera que son distintas de las CDR presentes en una variante humanizada del anticuerpo designado 99961, tales como las presentes en la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 122, 123, 124 o 125 y/o la región V_L establecida en los SEQ ID NO:

126, 127, 128 o 129.

Entre los anticuerpos proporcionados están aquellos que compiten por unirse y/o se unen a los mismos epítomos de ROR1 o superpuestos que los unidos por el anticuerpo de referencia R12, pero, no obstante, contienen CDR distintas, por ejemplo, distintas CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera y/o pesada.

En algunas realizaciones, el anticuerpo de referencia tiene una secuencia presente en un anticuerpo o parte del mismo tal como se describe en el presente documento, tal como cualquiera de los ejemplos de anticuerpos proporcionados. Por ejemplo, en algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia contiene una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27 o 33; una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28 o 34; una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 46, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174; una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30 o 36; una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 24, 31 o 37; y/o una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 48 y 49. Por ejemplo, en algunas realizaciones o aspectos de la divulgación, el anticuerpo de referencia tiene una secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18 y/o tiene una región variable de cadena pesada (VH) establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19. En algunas de tales realizaciones, el anticuerpo tiene las CDR 1, 2 y/o 3 de cadena pesada y/o ligera tal como están presentes en dicho anticuerpo.

En algunas realizaciones, el anticuerpo tiene afinidad, por ejemplo, CE50 o Kd, aproximadamente igual o menor que el de la forma correspondiente del anticuerpo de referencia, por ejemplo, no más de aproximadamente 1,5 veces o no más de aproximadamente 2 veces mayor, no más de 3 veces mayor y/o no más de 10 veces mayor, que la CE50 o Kd de la forma correspondiente del anticuerpo de referencia. En algunas realizaciones, el anticuerpo tiene afinidad, por ejemplo, CE50 o Kd, que es mayor que o más de aproximadamente 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces, 100 veces, 150 veces, 200 veces, 250 veces o más que la CE50 o Kd de la forma correspondiente del anticuerpo de referencia.

En algunas realizaciones, los anticuerpos muestran una preferencia de unión para las células que expresan ROR1 en comparación con las células negativas para ROR1, tales como células particulares conocidas y/o descritas en el presente documento que expresan ROR1 y que se sabe que no expresan ROR1. En algunas realizaciones, la preferencia de unión se observa cuando se mide un grado significativamente mayor de unión a las células que expresan ROR1, en comparación con las que no lo expresan. En algunas realizaciones, el múltiplo de variación en el grado de unión detectado, por ejemplo, medido por la intensidad media de fluorescencia en un ensayo basado en citometría de flujo y/o la constante de disociación o CE50, a las células que expresan ROR1 en comparación con las células que no expresan ROR1, es al menos en o aproximadamente 1,5, 2, 3, 4, 5, 6 o más, y/o es aproximadamente igual de grande, aproximadamente el mismo, al menos tan grande o al menos tan grande, o mayor, que el múltiplo de variación observado para la forma correspondiente del anticuerpo de referencia. En algunos casos, el grado total de unión observada a ROR1 o a las células que expresan ROR1 es aproximadamente el mismo, al menos igual o mayor que el observado para la forma correspondiente del anticuerpo de referencia.

En algunos aspectos de la divulgación, la afinidad es aproximadamente del mismo grado o sustancialmente el mismo grado de afinidad en comparación con la forma correspondiente del anticuerpo de referencia, tal como el anticuerpo de ROR1 de conejo. En algunas realizaciones, la afinidad es al menos el 80, 85, 90, 95 o 99 % igual que la de la forma correspondiente del anticuerpo de referencia.

En algunas realizaciones, el anticuerpo se une específicamente a un epítomo que se solapa con el epítomo de ROR1 unido por un anticuerpo de referencia. En algunos aspectos, entre dichos anticuerpos se encuentran los anticuerpos que se unen al mismo o un epítomo similar que el anticuerpo de referencia. En algunas realizaciones, dos anticuerpos se unen específicamente al mismo epítomo y/o un epítomo solapado si todas o esencialmente todas las mutaciones de aminoácidos en el antígeno que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro anticuerpo.

En algunas realizaciones, los anticuerpos se unen al mismo o un epítomo similar o un epítomo dentro de la misma región o que contienen restos dentro de la misma región de ROR1 como anticuerpo de referencia, tal como el anticuerpo anti-ROR1 R12 o un fragmento scFv del mismo (establecido en la SEQ ID NO: 84; véase, por ejemplo, Yang *et al.* (2011) PloS ONE, 6:e21018). En algunas de tales realizaciones, los anticuerpos se unen a un epítomo que contiene aminoácidos dentro del dominio Ig y el dominio Fz de un ROR1 humano, tal como un epítomo que comprende restos de ambos dominios y/o en la conjunción de los dominios Ig y Fz. En algunas realizaciones, los anticuerpos se unen a un epítomo del ROR1 que se solapa con el epítomo unido específicamente por R12 y/o un fragmento scFv del mismo y/o compiten por unirse con dicho anticuerpo.

En algunas realizaciones, el anticuerpo inhibe la unión y compite por la unión a ROR1 humana, con el anticuerpo de referencia. En algunas realizaciones, el anticuerpo inhibe la unión y compite por la unión a ROR1 humana, con R12 o una IgG o un fragmento de unión a antígeno de la misma.

Un anticuerpo "compite por unirse" a ROR1 con un anticuerpo de referencia si inhibe competitivamente la unión del anticuerpo de referencia a ROR1, y/o si el anticuerpo de referencia inhibe competitivamente la unión del anticuerpo a ROR1. Un anticuerpo inhibe competitivamente la unión de un anticuerpo de referencia a un antígeno si la presencia del anticuerpo en exceso inhibe (bloquea) de manera detectable la unión del otro anticuerpo a su antígeno. Se puede especificar un grado particular de inhibición.

Los ensayos de inhibición competitiva son conocidos e incluyen ELISA, ensayos basados en citometría de flujo y ensayos basados en RIA. En algunos aspectos, los ensayos de inhibición competitiva se llevan a cabo incorporando un exceso de una forma no marcada de uno de los anticuerpos y evaluando su capacidad para bloquear la unión del otro anticuerpo, que está marcado con un marcador detectable, de tal manera que el grado de unión y reducción del mismo se puede evaluar mediante la detección de la etiqueta o marcador.

En algunas realizaciones, la adición del anticuerpo proporcionado en exceso, por ejemplo, un exceso de 1, 2, 5, 10, 50 o 100 veces, en comparación con la cantidad o concentración del anticuerpo de referencia, inhibe la unión a antígeno por el anticuerpo de referencia (o viceversa). En algunas realizaciones, la inhibición de la unión es de al menos el 50 % y, en algunas realizaciones, de al menos el 75 %, el 90 % o el 99 %. En algunos aspectos, la inhibición competitiva se mide en un ensayo de unión competitiva (véase, por ejemplo, Junghans *et al.*, Cancer Res. 1990: 50:1495-1502).

En algunas realizaciones, cuando el anticuerpo de referencia está presente en una concentración de aproximadamente 2 nM, el anticuerpo proporcionado inhibe la unión del anticuerpo de referencia con una CI50 de menos de 200 nM o aproximadamente, 150 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, o 10 nM, o menos de o aproximadamente 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM o 5 nM. En algunas realizaciones, cuando el anticuerpo proporcionado está presente en una concentración de o aproximadamente 2 nM, el anticuerpo de referencia inhibe la unión del anticuerpo proporcionado con una CI50 de menos de o aproximadamente 200 nM, 150 nM, 100 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 14 nM, 13 nM, 12 nM, 11 nM, o 10 nM, o menos de o aproximadamente 9 nM, 8 nM, 7 nM, 6 nM o 5 nM.

En algunas realizaciones, la inhibición competitiva de la unión del anticuerpo de referencia por el anticuerpo proporcionado (o viceversa) es en o aproximadamente o al menos en o aproximadamente el mismo grado que el grado de inhibición competitiva de la unión del anticuerpo de referencia por el propio anticuerpo de referencia, por ejemplo, anticuerpo de referencia sin marcar. En algunas realizaciones, el anticuerpo proporcionado inhibe la unión del anticuerpo de referencia, tal como la unión de R12 scFv, a la ROR1 humana en al menos el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %.

Los anticuerpos anti-ROR1 proporcionados en el presente documento se pueden identificar, someterse a detección sistemática o caracterizarse respecto de sus propiedades fisicoquímicas y/o sus actividades biológicas mediante diversos ensayos conocidos. En un aspecto, el anticuerpo se prueba para determinar su actividad de unión a antígeno, por ejemplo, mediante métodos conocidos, tales como ELISA, análisis por transferencia de Western y/o ensayos de citometría de flujo, incluidos los ensayos de unión basados en células, por ejemplo, evaluar la unión del anticuerpo (por ejemplo, conjugado con un marcador fluorescente o marcado) a una célula que expresa el antígeno diana, por ejemplo, ROR1, en algunos casos, en comparación con los resultados que utilizan células que no expresan el antígeno diana, por ejemplo, ROR1. La afinidad de unión se puede medir como Kd o CE50.

Se pueden usar ensayos de competición para identificar un anticuerpo que compita con cualquiera de los anticuerpos descritos en el presente documento. También se pueden usar y son conocidos ensayos para mapear epítomos unidos por los anticuerpos y anticuerpos de referencia.

50 *Inmunconjugados*

En algunas realizaciones, el anticuerpo es o es parte de un inmunconjugado, en el que el anticuerpo se conjuga con una o más moléculas heterólogas, tales como, aunque sin limitación, un citotóxico o un agente de obtención de imágenes. Los agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitación, isótopos radiactivos (por ejemplo, At211, 1131, 1125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 e isótopos radiactivos de Lu); agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, metotrexato, adriamicina, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, etopósido), doxorubicina, melfalán, mitomicina C, clorambucilo, daunorrubicina u otros agentes intercalantes); agentes inhibidores del crecimiento; enzimas y fragmentos de las mismas, tales como enzimas nucleolíticas; antibióticos; toxinas tales como toxinas de moléculas pequeñas o toxinas enzimáticamente activas. En algunas realizaciones, el anticuerpo está conjugado con uno o más agentes citotóxicos, tales como agentes o fármacos quimioterapéuticos, agentes inhibidores del crecimiento, toxinas (por ejemplo, toxinas proteicas, toxinas activas enzimáticamente de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de las mismas) o isótopos radiactivos.

Entre los inmunconjugados se encuentran los conjugados anticuerpo-fármaco (CAF), en los que un anticuerpo se conjuga con uno o más fármacos, incluyendo, pero sin limitación, un maitansinoide (véanse las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.208.020, 5.416.064 y la Patente Europea EP 0 425 235 B1); una auristatina, tales como los

restos DE y DF de monometilauristatina (MMAE y MMAF) (véanse las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.635.483 y 5.780.588 y 7.498.298); una dolastatina; una calicheamicina (véanse las Patentes de los Estados Unidos n.º 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 *et al.*, Cancer Res. 53:3336-3342 (1993); y Lode *et al.*, Cancer Res. 58:2925-2928 (1998)); una antraciclina, tal como daunomicina o doxorubicina (véase Kratz *et al.*, Current Med. Chem. 13:477-523 (2006); Jeffrey *et al.*, Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358-362 (2006); Torgov *et al.*, Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005); Nagy *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 97:829-834 (2000); Dubowchik *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002); King *et al.*, J. Med. Chem. 45:4336-4343 (2002); y la Patente de los Estados Unidos n.º 6.630.579); metotrexato; vindesina; un taxano, tal como docetaxel, paclitaxel, larotaxel, tesetaxel y ortataxel; un tricoteceno; y CC1065.

También entre los inmunoconjugados se encuentran aquellos en los que el anticuerpo está conjugado con una toxina enzimáticamente activa o un fragmento de la misma, incluyendo, pero sin limitación, cadena A de difteria, fragmentos activos sin unión de toxina de la difteria, cadena A de la exotoxina (de *Pseudomonas aeruginosa*), la cadena A de ricina, la cadena A de abrina, la cadena A de modecina, alfa-sarcina, proteínas de *Aleurites fordii*, proteínas de diantina, proteínas de *Phytolaca americana* (PAPI, PAPII y PAP-S), el inhibidor de *Momordica charantia*, curcina, crotina, el inhibidor de *Sapaonaria officinalis*, gelonina, mitogelina, restrictocina, fenomicina, enomicina y los tricotecenos.

También entre los inmunoconjugados se encuentran aquellos en los que el anticuerpo se conjuga con un átomo radiactivo para formar un radioconjugado. Los isótopos radiactivos a modo de ejemplo incluyen At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² e isótopos radioactivos de Lu.

Se pueden preparar conjugados de un anticuerpo y un agente citotóxico usando cualquiera de los agentes de acoplamiento de proteínas conocidos, por ejemplo, enlazadores, (véase Vitetta *et al.*, Science 238:1098 (1987)), el documento WO94/11026. El enlazador puede ser un "enlazador escindible" que facilita la liberación de un fármaco citotóxico en la célula, tal como enlazadores lábiles al ácido, enlazadores sensible a peptidasa, enlazadores fotolábiles, enlazadores de dimetilo o enlazadores que contienen disulfuro (Chari *et al.*, Cancer Res. 52:127-131 (1992); Patente de Estados Unidos N.º 5.208.020).

30 *Anticuerpos multiespecíficos*

En ciertas realizaciones, las moléculas de unión a ROR1, por ejemplo, anticuerpos o polipéptidos tales como receptores quiméricos que contienen los mismos, son multiespecíficas. Entre las moléculas de unión multiespecíficas se encuentran los anticuerpos multiespecíficos, incluyendo, por ejemplo, los biespecíficos. Los miembros de unión multiespecíficos, por ejemplo, anticuerpos, tienen especificidades de unión para al menos dos sitios diferentes, que pueden estar en el mismo o en diferentes antígenos. En ciertas realizaciones, una de las especificidades de unión es para ROR1 y la otra es para otro antígeno. En ciertas realizaciones, los anticuerpos biespecíficos se pueden unir a dos epítomos diferentes de ROR1. También se pueden usar anticuerpos biespecíficos para localizar agentes citotóxicos en células que expresan ROR1. Se pueden preparar anticuerpos biespecíficos como anticuerpos de longitud completa o como fragmentos de anticuerpo. Entre los anticuerpos multiespecíficos se encuentran los anticuerpos de cadena simple multiespecíficos, por ejemplo, diacuerpos, triacuerpos y tetracuerpos, di-scFv en tándem y tri-scFv en tándem. También se proporcionan receptores quiméricos multiespecíficos, tales como los CAR multiespecíficos, que contienen los anticuerpos. También se proporcionan células multiespecíficas que contienen los anticuerpos o polipéptidos que los incluyen, tales como células que contienen una proteína de la superficie celular que incluye el anticuerpo anti-ROR1 y una proteína adicional de la superficie celular, tal como un receptor quimérico adicional, que se une a un antígeno diferente o un epítomo diferente en ROR1.

Los antígenos adicionales a modo de ejemplo incluyen antígenos específicos de linfocitos B, otros antígenos específicos de tumores, tales como antígenos expresados específicamente o asociados con la leucemia de linfocitos B, linfoma, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (LLC), LMA, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), linfoma de Burkett, linfoma de células del manto (MCL), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), neuroblastoma, carcinoma de células renales, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de células escamosas epiteliales, melanoma, mieloma, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de cuello del útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de testículos, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer suprarrenal y/o cáncer de cabeza y cuello, y antígenos expresados en linfocitos T. Los antígenos a modo de ejemplo incluyen CD4, CD5, CD8, CD14, CD15, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD33, CD37, CD38, CD40, CD40L, CD46, CD52, CD54, CD74, CD80, CD126, CD138, B7, MUC-1, Ia, HM1.24, HLA-DR, tenascina, un factor de angiogénesis, VEGF, PlGF, Fibronectina ED-B, un oncogén, un producto oncogénico, CD66a-d, antígenos de necrosis, li, IL-2, T101, TAC, IL-6, TRAIL-R1 (DR4) y TRAIL-R2 (DR5).

Variantes

En ciertas realizaciones, los anticuerpos incluyen una o más variaciones de aminoácidos, por ejemplo, sustituciones, deleciones, inserciones y/o mutaciones, en comparación con la secuencia de un anticuerpo descrito en el presente documento. Las variantes a modo de ejemplo incluyen aquellas modificadas para mejorar la afinidad de unión y/u otras

propiedades biológicas del anticuerpo. Se pueden preparar variantes de secuencia de aminoácidos de un anticuerpo mediante la introducción de modificaciones adecuadas en la secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo o mediante síntesis peptídica. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, deleciones de y/o inserciones en y/o sustituciones de restos dentro de las secuencias de aminoácidos del anticuerpo. Puede efectuarse cualquier combinación de deleción, inserción y sustitución para llegar a la construcción final, siempre que la construcción final posea las características deseadas, por ejemplo, unión a antígeno.

En ciertas realizaciones, los anticuerpos incluyen una o más sustituciones de aminoácidos, por ejemplo, en comparación con una secuencia de anticuerpos descrita en el presente documento y/o en comparación con una secuencia de un repertorio natural, por ejemplo, repertorio humano. Los sitios de interés para la mutagénesis de sustitución incluyen las CDR y las FR. Se pueden introducir sustituciones de aminoácidos en un anticuerpo de interés y los productos se pueden someter a detección sistemática respecto de una actividad deseada, por ejemplo, unión a antígeno conservada/mejorada, disminución de la inmunogenicidad, vida media mejorada y/o función efectora mejorada, tal como la capacidad para promover la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En algunas realizaciones, uno o más restos dentro de una CDR de un anticuerpo parental están sustituidos. En algunas realizaciones, la sustitución se realiza para revertir una secuencia o posición en la secuencia a una secuencia de línea germinal, tal como una secuencia de anticuerpos que se encuentra en la línea germinal (por ejemplo, la línea germinal humana), por ejemplo, para reducir la probabilidad de inmunogenicidad, por ejemplo, tras la administración a un sujeto humano.

En algunas realizaciones, se realizan alteraciones en los "puntos calientes" de las CDR, restos codificados por codones que sufren mutación con elevada frecuencia durante el proceso de maduración somática (véase, por ejemplo, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)) y/o restos que entran en contacto con el antígeno, con la variante resultante de V_H o V_L siendo probada para la afinidad de unión. La maduración por afinidad mediante la construcción y reselección de bibliotecas secundarias se ha descrito, por ejemplo, en Hoogenboom *et al.* en *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)). En algunas realizaciones de maduración por afinidad, se introduce diversidad en los genes variables seleccionados para su maduración mediante cualquiera de diversos métodos (por ejemplo, PCR propensa a errores, barajado de cadenas, o mutagénesis dirigida por oligonucleótidos). Después, se crea una biblioteca secundaria. Posteriormente, se somete la biblioteca a detección sistemática para identificar cualquier variante de anticuerpo con la afinidad deseada. Otro método para introducir diversidad implica estrategias dirigidas a las CDR, en las que se aleatorizan varios restos de CDR (por ejemplo, 4-6 restos a la vez). Se pueden identificar específicamente restos de CDR implicados en la unión a antígeno, por ejemplo, usando mutagénesis o modelado de barrido de alanina. Normalmente se usan como diana, en particular, CDR-H3 y CDR-L3.

En ciertas realizaciones, sustituciones, inserciones o deleciones dentro de una o más CDR siempre que dichas alteraciones no reduzcan sustancialmente la capacidad del anticuerpo para unirse al antígeno. Por ejemplo, se pueden hacer alteraciones conservativas (por ejemplo, sustituciones conservativas como se proporcionan en el presente documento) que no reduzcan sustancialmente la afinidad de unión en las CDR. Tales alteraciones pueden, por ejemplo, estar fuera de los restos de contacto con el antígeno en las CDR. En determinadas formas de realización de las variantes de secuencias de V_H y V_L proporcionadas anteriormente, cada CDR está inalterada o no contiene más de una, dos o tres sustituciones de aminoácidos.

Las inserciones de secuencias de aminoácidos incluyen fusiones en extremo amino y/o carboxilo terminal que varían en su longitud, desde un resto hasta polipéptidos que contienen cien o más restos, así como inserciones intrasecuencia de restos de aminoácidos individuales o múltiples. Los ejemplos de inserciones terminales incluyen un anticuerpo con un resto de metionilo N-terminal. Otras variantes de inserción de la molécula de anticuerpo incluyen la fusión al extremo N o C del anticuerpo a una enzima o un polipéptido que aumenta la semivida en suero del anticuerpo.

Modificaciones

En ciertas realizaciones, el anticuerpo se altera para aumentar o disminuir el grado en que el anticuerpo está glicosilado, por ejemplo, eliminando o insertando uno o más sitios de glicosilación alterando la secuencia de aminoácidos y/o modificando los oligosacáridos unidos a los sitios de glicosilación, por ejemplo, usando ciertas líneas celulares.

En algunas realizaciones, una glicosilación N-ligada, que es un sitio de glicosilación que se produce en las asparaginas en la secuencia consenso -Asn-Xaa-Ser/Thr se elimina o se inserta. Por ejemplo, un ejemplo de secuencia consenso N-ligada se corresponde con los restos N52/P52A/S53, mediante numeración de Kabat, de la cadena pesada a modo de ejemplo establecida en la SEQ ID NO: 17. En algunas realizaciones, uno o más restos correspondientes a N52, P52A y/o S53 se reemplazan con otro aminoácido para eliminar el sitio de glicosilación. Un ejemplo de una modificación es S53N, tal como se proporciona en la cadena pesada a modo de ejemplo establecida en la SEQ ID NO: 19.

Modificaciones a modo de ejemplo, variantes y líneas celulares se describen, por ejemplo, en las Publicaciones de Patente N.º US 2003/0157108, US 2004/0093621, US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; 5 WO2002/031140; Okazaki *et al.* J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki *et al.* Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004). Ripka *et al.* Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); la Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2003/0157108 A1, Presta, L; y el documento WO 2004/056312 A1, Yamane-Ohnuki *et al.* Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. *et al.*, Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); y el documento WO2003/085107); el documento WO 2003/011878 (Jean-Mairet *et al.*); la Patente de los Estados Unidos N.º 6.602.684 (Umana *et al.*); y el documento 10 US 2005/0123546 (Umana *et al.*); el documento WO 1997/30087 (Patel *et al.*); el documento WO 1998/58964 (Raju, S.); y el documento WO 1999/22764 (Raju, S.).

Entre los anticuerpos modificados se encuentran los que tienen una o más modificaciones de aminoácidos en la región Fc, tales como los que tienen una secuencia de la región Fc humana u otra parte de una región constante (por ejemplo, 15 una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana) que comprende una modificación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución) en una o más posiciones de aminoácidos.

Tales modificaciones se pueden realizar, por ejemplo, para mejorar la vida media, alterar la unión a uno o más tipos de receptores Fc y/o alterar las funciones efectoras. 20

También entre las variantes se encuentran los anticuerpos modificados con cisteína tales como "thioMAbs" y otras variantes modificadas con cisteína, en las que se sustituyen uno o más restos de un anticuerpo por restos de cisteína, para generar grupos de tiol reactivos en sitios accesibles, por ejemplo, para su uso en la conjugación de agentes y agentes enlazadores, para producir inmunoconjugados. Se describen anticuerpos modificados con cisteína, por 25 ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N.º 7.855.275 y 7.521.541.

En algunas realizaciones, los anticuerpos se modifican para contener restos no proteínicos adicionales, incluyendo polímeros solubles en agua. Los polímeros ilustrativos incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol (PEG), copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, poli-1, 3-dioxolano, poli-1, 3,6-trioxano, copolímero de etileno/anhídrido maleico, poliaminoácidos (homopolímeros o copolímeros aleatorios) y dextrano o poli(n-vinilpirrolidona)polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, copolímeros de óxido de prolipropileno/óxido de etileno, polioles polioxiethylados (por ejemplo, glicerol), alcohol polivinílico, y mezclas de los mismos. El propionaldehído de polietilenglicol puede tener ventajas en la fabricación debido a su estabilidad en agua. El polímero puede tener cualquier peso molecular y puede ser ramificado o no ramificado. La cantidad de 30 polímeros unidos al anticuerpo puede variar y si se une más de un polímero, pueden ser moléculas iguales o diferentes. En general, el número y/o tipo de polímeros usados para la derivatización se puede determinar basándose en consideraciones que incluyen, aunque sin limitación, las propiedades o funciones particulares del anticuerpo a mejorar, si el derivado de anticuerpo se usará en una terapia en condiciones definidas, etc. 35

40 B. Receptores recombinantes

Entre las moléculas de unión proporcionadas, por ejemplo, moléculas de unión a ROR1, están los receptores recombinantes que incluyen uno de los anticuerpos proporcionados. Los receptores incluyen receptores de antígenos quiméricos (CAR) que se unen específicamente a ROR1, es decir, los receptores contienen los anticuerpos anti-ROR1 45 proporcionados, por ejemplo, fragmentos de anticuerpos. También se proporcionan células que expresan los receptores recombinantes y dichas células para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la expresión de ROR1.

Los receptores de antígenos a modo de ejemplo, incluidos los CAR, los y métodos para modificar e introducir dichos receptores en las células, incluyen los descritos, por ejemplo, en las publicaciones de solicitud de patente internacional números WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061, los números de publicación de solicitud de patente de EE.UU. US2002131960, US2013287748, US20130149337, las patentes de EE.UU. N.º: 6.451.995, 7.446.190, 8.252.592, 8.339.645, 8.398.282, 7.446.179, 6.410.319, 7.070.995, 7.265.209, 7.354.762, 7.446.191, 8.324.353 y 8.479.118, y la solicitud de patente europea 50 número EP2537416, y/o las descritas por Sadelain *et al.*, Cancer Discov. abril de 2013; 3(4): 388-398; Davila *et al.* (2013) PLoS ONE 8(4): e61338; Turtle *et al.*, Curr. Opin. Immunol., octubre de 2012; 24(5): 633-39; Wu *et al.*, Cancer, marzo de 2012 18(2): 160-75. En algunos aspectos, los receptores de antígeno incluyen un CAR tal como se describe en la Patente de EE.UU. N.º: 7.446.190 y los descritos en la publicación de solicitud de patente internacional N.º: WO/2014055668 A1. Los ejemplos de los CAR incluyen los CAR tal como se desvelan en cualquiera de las 55 publicaciones mencionadas anteriormente, tales como WO2014031687, US 8.339.645, US 7.446.179, US 2013/0149337, la patente de Estados Unidos N.º: 7.446.190, la patente de EE.UU. N.º: 8.389.282, por ejemplo, y en la que la porción de unión a antígeno, por ejemplo, scFv, se reemplaza por un anticuerpo, por ejemplo, tal como se proporciona en el presente documento. 60

65 Los CAR incluyen un dominio de unión a antígeno extracelular que incluye, es, o está comprendido en, uno de los anticuerpos anti-ROR1 proporcionados. Por lo tanto, los CAR normalmente incluyen en sus porciones extracelulares

una o más moléculas de unión a ROR1, tales como uno o más fragmentos de unión a antígeno, dominio, o porción, o uno o más dominios variables de anticuerpo, y/o moléculas de anticuerpo, tales como los descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el CAR incluye una porción de unión a ROR1 o porciones de la molécula de anticuerpo, tales como una región variable de cadena pesada (VH) y/o una región variable de cadena ligera (VL) del anticuerpo, por ejemplo, un fragmento de anticuerpo scFv.

Se describen los CAR que se dirigen a ROR1, por ejemplo, por Hudecek *et al.*, Clin Cancer Res, 19(12), 3153-3164 (2013) y Baskar *et al.* MAbs. 4(3): 349-361 (2012). Véase también el documento WO2014031687.

En algunas realizaciones, el receptor recombinante, tal como la porción de anticuerpo del mismo, además incluye un espaciador, que puede ser o incluir al menos una parte de una región constante de inmunoglobulina o una variante o versión modificada de la misma, tal como una región de bisagra, por ejemplo, una región de bisagra de IgG4 y/o una región CH1/CL y/o Fc. En algunas realizaciones, la región o porción constante es de una IgG humana, tal como IgG4 o IgG1. En algunos aspectos, la porción de la región constante sirve como una región espaciadora entre el componente de reconocimiento de antígeno, por ejemplo, scFv y dominio transmembrana. El espaciador puede tener una longitud que proporcione una mayor capacidad de respuesta de la célula después de la unión del antígeno, en comparación con en ausencia del espaciador. En algunos ejemplos, el espaciador tiene aproximadamente 12 aminoácidos de longitud o no tiene más de 12 aminoácidos de longitud. Los espaciadores a modo de ejemplo incluyen aquellos que tienen al menos de aproximadamente 10 a 229 aminoácidos, de aproximadamente 10 a 200 aminoácidos, de aproximadamente 10 a 175 aminoácidos, de aproximadamente 10 a 150 aminoácidos, de aproximadamente 10 a 125 aminoácidos, de aproximadamente 10 a 100 aminoácidos, de aproximadamente 10 a 75 aminoácidos, de aproximadamente 10 a 50 aminoácidos, de aproximadamente 10 a 40 aminoácidos, de aproximadamente 10 a 30 aminoácidos, de aproximadamente de 10 a 20 aminoácidos, o de aproximadamente de 10 a 15 aminoácidos y que incluyen cualquier número entero entre los extremos de cualquiera de los intervalos enumerados. En algunas realizaciones, una región espaciadora tiene aproximadamente 12 aminoácidos o menos, aproximadamente 119 aminoácidos o menos, o aproximadamente 229 aminoácidos o menos. Los espaciadores a modo de ejemplo incluyen la bisagra de IgG4 sola, la bisagra de IgG4 unida a los dominios CH2 y CH3, o la bisagra de IgG4 unida al dominio CH3. Los espaciadores a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, los descritos en Hudecek *et al.* (2013) Clin. Cancer Res., 19:3153 o la publicación de solicitud de patente internacional número WO2014031687. En algunas realizaciones, el espaciador tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 108, y está codificada por la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 107. En algunas realizaciones, el espaciador tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 142. En algunas realizaciones, el espaciador tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 143.

En algunas realizaciones, la región o porción constante es de IgD. En algunas realizaciones, el espaciador tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO:144. En algunas realizaciones, el espaciador tiene una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más de identidad de secuencia con cualquiera de los SEQ ID NO: 108, 142, 143 o 144.

El dominio de reconocimiento de antígeno está unido a uno o más componentes de señalización intracelular, tales como componentes de señalización que imitan la activación a través de un complejo de receptor de antígeno, tal como un complejo de TCR. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el componente de unión específico de ROR1 (por ejemplo, anticuerpo) está unido a uno o más dominios de señalización transmembrana e intracelular. En algunas realizaciones, el dominio transmembrana se fusiona con el dominio extracelular. En una realización, se usa un dominio transmembrana que se asocia de manera natural con uno de los dominios en el receptor. En algunos casos, el dominio transmembrana se selecciona o se modifica mediante sustitución de aminoácidos para evitar la unión de dichos dominios a los dominios transmembrana de las mismas proteínas de membrana de superficie o diferentes para minimizar las interacciones con otros miembros del complejo de receptor.

El dominio transmembrana en algunas realizaciones proviene de una fuente natural o de una fuente sintética. Cuando la fuente es natural, el dominio en algunos aspectos proviene de cualquier proteína unida a la membrana o transmembrana. Las regiones transmembrana incluyen las obtenidas de (es decir, comprenden al menos la región o regiones transmembrana de la cadena alfa, beta o zeta del receptor de linfocitos T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CDS, CD9, CD 16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD 134, CD137, CD 154. Como alternativa, el dominio transmembrana en algunas realizaciones es sintético. En algunos aspectos, el dominio transmembrana sintético comprende predominantemente restos hidrófobos tales como leucina y valina. En algunos aspectos, se encontrará un triplete de fenilalanina, triptófano y valina en cada extremo de un dominio transmembrana sintético. En algunas realizaciones, el enlace es por enlazadores, espaciadores y/o dominio(s) transmembrana.

Entre los dominios de señalización intracelular se encuentran aquellos que imitan o se aproximan a una señal a través de un receptor de antígeno natural, una señal a través de dicho receptor en combinación con un receptor coestimulador, y/o una señal a través de un receptor coestimulador solo. En algunas realizaciones, un enlazador oligo o polipeptídico corto, por ejemplo, un enlazador de entre 2 y 10 aminoácidos de longitud, tal como uno que contiene glicinas y serinas, por ejemplo, doblete de glicina-serina, está presente y forma un enlace entre el dominio transmembrana y el dominio de señalización citoplásmica del CAR.

El receptor incluye al menos un componente o componentes de señalización intracelular. En algunas realizaciones, el receptor incluye un componente intracelular de un complejo de TCR, tal como una cadena CD3 de TCR que media la activación y citotoxicidad de los linfocitos T, por ejemplo, cadena zeta de CD3. Por lo tanto, en algunos aspectos, el anticuerpo de unión a ROR1 está unido a uno o más módulos de señalización celular. En algunas realizaciones, los

5 módulos de señalización celular incluyen el dominio transmembrana CD3, los dominios de señalización intracelular de CD3 y/u otros dominios transmembrana de CD. En algunas realizaciones, el receptor incluye además una porción de una o más moléculas adicionales tales como el receptor Fc γ , CD8, CD4, CD25 o CD16. Por ejemplo, en algunos aspectos, el CAR incluye una molécula quimérica entre CD3-zeta (CD3- ζ) o el receptor Fc γ y CD8, CD4, CD25 o CD16.

10 En algunas realizaciones, tras la unión del CAR, el dominio citoplásmico o el dominio de señalización intracelular del CAR activa al menos una de las funciones efectoras normales o respuestas de la célula inmunitaria, por ejemplo, el linfocito T modificado para expresar el CAR. Por ejemplo, en algunos contextos, el CAR induce una función de un linfocito T, tal como la actividad citolítica o la actividad de los linfocitos T colaboradores, tal como la secreción de citocinas u otros factores. En algunas realizaciones, se usa una porción truncada de un dominio de señalización intracelular de un componente receptor de antígeno o molécula coestimuladora en lugar de una cadena inmunoestimuladora intacta, por ejemplo, si transduce la señal de la función efectora. En algunas realizaciones, el dominio o dominios de señalización intracelular incluyen las secuencias citoplásmicas del receptor de linfocitos T (TCR) y, en algunos aspectos, también las de los correceptores que, en el contexto natural, actúan en concierto con dicho receptor para iniciar la transducción de señales después de la participación del receptor del antígeno, y/o cualquier derivado o variante de dichas moléculas, y/o cualquier secuencia sintética que tenga la misma capacidad funcional.

25 En el contexto de un TCR natural, la activación completa generalmente requiere no solo la señalización a través del TCR, sino también una señal coestimuladora. Por lo tanto, en algunas realizaciones, para promover la activación completa, también se incluye en el CAR un componente para generar una señal secundaria o coestimuladora. En otras realizaciones, el CAR no incluye un componente para generar una señal coestimuladora. En algunos aspectos, un CAR adicional se expresa en la misma célula y proporciona el componente para generar la señal secundaria o coestimuladora.

30 La activación de los linfocitos T se describe en algunos aspectos como mediada por dos clases de secuencias de señalización citoplásmica: las que inician la activación primaria dependiente de antígeno a través del TCR (secuencias de señalización citoplásmicas primarias) y las que actúan de forma independiente del antígeno para proporcionar una señal secundaria o coestimuladora (secuencias de señalización citoplásmicas secundarias). En algunos aspectos, el CAR incluye uno o ambos componentes de señalización.

35 En algunos aspectos, el CAR incluye una secuencia de señalización citoplásmica primaria que regula la activación primaria del complejo TCR. Las secuencias de señalización citoplásmicas primarias que actúan de manera estimulante pueden contener motivos de señalización que se conocen como motivos de activación inmunorreceptores basados en tirosina o ITAM. Ejemplos de ITAM que contienen secuencias de señalización citoplásmicas primarias incluyen las derivadas de TCR o CD3 zeta, FcR gamma, FcR beta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, CDS, CD22, CD79a, CD79b y CD66d. En algunas realizaciones, las moléculas de señalización citoplásmica en el CAR contienen un dominio de señalización citoplásmica, porción del mismo, o secuencia derivada de CD3 zeta.

45 En algunas realizaciones, el CAR incluye un dominio de señalización y/o una porción transmembrana de un receptor coestimulador, tal como CD28, 4-1BB, OX40, DAP10 e ICOS. En algunos aspectos, el mismo CAR incluye tanto el componente activador como el coestimulador.

50 En algunas realizaciones, el dominio de activación está incluido dentro de un CAR, mientras que el componente coestimulador lo proporciona otro CAR que reconoce otro antígeno. En algunas realizaciones, los CAR incluyen CAR activadores o estimuladores y CAR coestimuladores, ambos expresados en la misma célula (véase el documento WO2014/055668). En algunos aspectos, el CAR que se dirige a ROR1 es el CAR estimulador o activador; en otros aspectos, es el CAR coestimulador. En algunas realizaciones, las células incluyen además CAR inhibidores (iCAR, véase Fedorov *et al.*, *Sci. Transl. Medicine*, 5 (215) (diciembre de 2013), tal como un CAR que reconoce un antígeno distinto de ROR1, por lo que una señal de activación entregada a través del CAR que se dirige a ROR1 se reduce o

55 inhibe por la unión del CAR inhibidor a su ligando, por ejemplo, para reducir los efectos fuera de la diana.

60 En ciertas realizaciones, el dominio de señalización intracelular comprende un dominio transmembrana de CD28 y un dominio de señalización unido a un dominio intracelular de CD3 (por ejemplo, CD3-zeta). En algunas realizaciones, el dominio de señalización intracelular comprende dominios coestimuladores CD28 y CD137 (4-1BB, TNFRSF9) quiméricos, unidos a un dominio intracelular CD3 zeta.

65 En algunas realizaciones, el CAR abarca uno o más, por ejemplo, dos o más, dominios coestimuladores y un dominio de activación, por ejemplo, un dominio de activación principal, en la porción citoplásmica. Los CAR a modo de ejemplo incluyen componentes intracelulares de CD3-zeta, CD28 y 4-1BB.

En algunas realizaciones, el CAR u otro receptor de antígeno incluye además un marcador, tal como un marcador de

superficie celular, que se puede usar para confirmar la transducción o la modificación genética de la célula para expresar el receptor, tal como una versión truncada de un receptor de superficie celular, tal como EGFR truncado (tEGFR). En algunos aspectos, el marcador incluye todo o parte (por ejemplo, forma truncada) de CD34, un NGFR o receptor del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, tEGFR). En algunas realizaciones, el ácido nucleico que codifica el marcador está operativamente unido a un polinucleótido que codifica una secuencia enlazadora, tal como una secuencia enlazadora escindible, por ejemplo, T2A. Véase el documento WO2014031687. En algunas realizaciones, la introducción de una construcción que codifica CAR y EGFRt separada por un interruptor de ribosoma T2A puede expresar dos proteínas a partir de la misma construcción, de tal manera que el EGFRt se puede utilizar como marcador para detectar células que expresan tal construcción. En algunas realizaciones, un marcador, y opcionalmente una secuencia enlazadora, puede ser cualquiera de los desvelados en la solicitud de patente publicada N.º WO2014031687. Por ejemplo, el marcador puede ser un EGFR truncado (tEGFR), es decir, opcionalmente, unido a una secuencia enlazadora, tal como una secuencia enlazadora escindible T2A. Un polipéptido a modo de ejemplo para un EGFR truncado (por ejemplo, tEGFR) comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 154 o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 154. Una secuencia de enlazador T2A a modo de ejemplo comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 153 o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 153.

En algunas realizaciones, el marcador es una molécula, por ejemplo, una proteína de la superficie celular, no se encuentra naturalmente en los linfocitos T o no se encuentra naturalmente en la superficie de los linfocitos T, o una parte de los mismos.

En algunas realizaciones, la molécula es una molécula no propia, por ejemplo, una proteína no propia, es decir, uno que no es reconocido como "propio" por el sistema inmunológico del hospedador al que se transferirán adoptivamente las células.

En algunas realizaciones, el marcador no tiene ninguna función terapéutica y/o no produce ningún efecto que no sea el de ser utilizado como marcador para la ingeniería genética, por ejemplo, para seleccionar células modificadas genéticamente con éxito. En otras realizaciones, el marcador puede ser una molécula terapéutica o una molécula que de otro modo ejerza algún efecto deseado, tal como un ligando para encontrar una célula *in vivo*, tal como una molécula de punto de control coestimuladora o inmune para mejorar y/o atenuar las respuestas de las células tras la transferencia adoptiva y el encuentro con el ligando.

En algunos casos, los CAR se denominan como CAR de primera, segunda y/o tercera generación. En algunos aspectos, un CAR de primera generación es uno que proporciona únicamente una señal inducida por la cadena CD3 tras la unión del antígeno; en algunos aspectos, un CAR de segunda generación es aquel que proporciona dicha señal y señal coestimuladora, tal como uno que incluye un dominio de señalización intracelular de un receptor coestimulador tal como CD28 o CD137; en algunos aspectos, un CAR de tercera generación en algunos aspectos es uno que incluye múltiples dominios coestimuladores de diferentes receptores coestimuladores.

En algunas realizaciones, el receptor de antígeno quimérico incluye una porción extracelular que contiene el anticuerpo o el fragmento descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el receptor de antígeno quimérico incluye una porción extracelular que contiene el anticuerpo o el fragmento descrito en el presente documento y un dominio de señalización intracelular. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento incluye un scFv o un anticuerpo de un solo dominio V_H y el dominio intracelular contiene un ITAM. En algunos aspectos, el dominio de señalización intracelular incluye un dominio de señalización de una cadena zeta de una cadena CD3-zeta (CD3ζ). En algunas realizaciones, el receptor de antígeno quimérico incluye un dominio transmembrana que une el dominio extracelular y el dominio de señalización intracelular.

En algunos aspectos, el dominio transmembrana contiene una porción transmembrana de CD28. El dominio extracelular y el transmembrana se pueden unir directa o indirectamente. En algunas realizaciones, el dominio extracelular y el transmembrana están unidos por un espaciador, tal como cualquiera descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el receptor de antígeno quimérico contiene un dominio intracelular de una molécula coestimuladora de linfocitos T, tal como entre el dominio transmembrana y el dominio de señalización intracelular. En algunos aspectos, la molécula coestimuladora de linfocitos T es CD28 o 41BB.

En algunas realizaciones, el CAR contiene un anticuerpo, por ejemplo, un fragmento de anticuerpo, un dominio transmembrana que es o contiene una porción transmembrana de CD28 o una variante funcional del mismo, y un dominio de señalización intracelular que contiene una porción de señalización de CD28 o una variante funcional del mismo y una porción de señalización de CD3 zeta o una variante funcional del mismo. En algunas realizaciones, el CAR contiene un anticuerpo, por ejemplo, el fragmento de anticuerpo, un dominio transmembrana que o contiene es una porción transmembrana de CD28 o una variante funcional del mismo, y un dominio de señalización intracelular que contiene una porción de señalización de 4-1BB o una variante funcional del mismo y una porción de señalización de CD3 zeta o una variante funcional del mismo. En algunas de tales realizaciones, el receptor incluye además un

espaciador que contiene una porción de una molécula de Ig, tal como una molécula de Ig humana, tal como una bisagra de Ig, por ejemplo, una bisagra de IgG4, tal como un espaciador solo de bisagra.

5 En algunas realizaciones, el dominio transmembrana del receptor, es decir, el CAR es un dominio transmembrana de CD28 humano o una variante del mismo, por ejemplo, un dominio transmembrana de 27 aminoácidos de un CD28 humano (número de referencia: P10747.1), o es un dominio transmembrana que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 145 o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más de identidad de secuencia con la SEQ ID NO:145; en algunas realizaciones, la porción que contiene el dominio transmembrana del receptor recombinante comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:146 o una secuencia de aminoácidos que tiene al menos o aproximadamente el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más de identidad de secuencia con la misma.

15 En algunas realizaciones, el receptor de antígeno quimérico contiene un dominio intracelular de una molécula coestimuladora de linfocitos T. En algunos aspectos, la molécula coestimuladora de linfocitos T es CD28 o 41BB.

20 En algunas realizaciones, el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización coestimulador intracelular de CD28 humano o una variante funcional o parte del mismo, tal como un dominio de 41 aminoácidos del mismo y/o tal dominio con una sustitución de LL a GG en las posiciones 186-187 de una proteína CD28 natural. En algunas realizaciones, el dominio de señalización intracelular puede comprender la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 147 o 148 o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 147 o 148. En algunas realizaciones, el dominio intracelular comprende un dominio de señalización coestimulador intracelular de 41BB o una variante funcional o parte del mismo, tal como un dominio citoplasmático de 42 aminoácidos de un 4-1BB humano (número de referencia Q07011.1) o una variante funcional o una parte del mismo, tal como la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 149 o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 149.

35 En algunas realizaciones, el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización estimulador zeta de CD3 humano o una variante funcional del mismo, tal como un dominio citoplasmático de 112 AA de la isoforma 3 de CD3ζ humano (número de referencia: P20963.2) o un dominio de señalización CD3 zeta tal como se describe en la Patente de EE. UU. N.º: 7.446.190 o la patente de Estados Unidos N.º 8.911.993. En algunas realizaciones, el dominio de señalización intracelular comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 150, 151 o 152 o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o más de identidad de secuencia con los SEQ ID NO: 150, 151 o 152.

40 En algunos aspectos, el espaciador contiene solo una región de bisagra de una IgG, tal como solo una bisagra de IgG4 o IgG1, tal como solo el espaciador de bisagra establecido en la SEQ ID NO:108. En otras realizaciones, el espaciador es una bisagra de Ig, por ejemplo, y bisagra de IgG4, unida a los dominios CH2 y/o CH3. En algunas realizaciones, el espaciador es una bisagra de Ig, por ejemplo, una bisagra de IgG4, unida a los dominios CH2 y CH3, tal como se establece en la SEQ ID NO: 143. En algunas realizaciones, el espaciador es una bisagra de Ig, por ejemplo, una bisagra de IgG4, unida a un dominio CH3 únicamente, tal como se establece en la SEQ ID NO:142. En algunas realizaciones, el espaciador es o comprende una secuencia rica en glicina-serina u otro enlazador flexible tal como los enlazadores flexibles conocidos.

50 Por ejemplo, en algunas realizaciones, el CAR incluye un anticuerpo o un fragmento de ROR-1, tal como cualquiera de los anticuerpos ROR1 humanos, incluyendo sdAb (por ejemplo, que solo contiene la región V_H) y scFv, descrita en el presente documento, un espaciador tal como cualquiera de los espaciadores que contienen bisagra de Ig, un dominio transmembrana CD28, un dominio de señalización intracelular de CD28 y un dominio de señalización zeta de CD3. En algunas realizaciones, el CAR incluye el anticuerpo o el fragmento de ROR-1, tal como cualquiera de los anticuerpos ROR1 humanos, incluyendo sdAb y scFv descritos en el presente documento, un espaciador tal como cualquiera de los espaciadores que contienen bisagra de Ig, un dominio transmembrana CD28, un dominio de señalización intracelular de CD28 y un dominio de señalización zeta de CD3. En algunas realizaciones, tales construcciones de CAR incluyen además un elemento de salto ribosómico T2A y/o una secuencia tEGFR, por ejemplo, aguas abajo del CAR.

60 C .Células modificadas genéticamente

También se enseñan células tales como células que contienen un receptor de antígeno modificado genéticamente, por ejemplo, que contiene un dominio extracelular que incluye el anticuerpo o el fragmento anti-ROR1, descrito en el presente documento. También se enseñan poblaciones de tales células, composiciones que contienen tales células y/o enriquecidas para tales células, como en el que las células que expresan la molécula de unión a ROR1 constituyen

al menos el 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 por ciento o más del total de células en la composición o células de un cierto tipo, tal como linfocitos T o células CD8⁺ o CD4⁺. Entre las composiciones se encuentran composiciones farmacéuticas y formulaciones para administración, tal como para la terapia celular adoptiva. También se enseñan métodos terapéuticos para administrar las células y composiciones a sujetos, por ejemplo, los pacientes.

5 Por lo tanto, también se proporcionan células modificadas genéticamente que expresan los receptores recombinantes que contienen los anticuerpos, por ejemplo, células que contienen los CAR. Las células generalmente son células eucariotas, tales como células de mamífero, y normalmente son células humanas. En algunas realizaciones, las células se obtienen de la sangre, la médula ósea, la linfa o de los órganos linfoides, son células del sistema inmunitario, tales como las células de la inmunidad innata o adaptativa, por ejemplo, células mieloides o linfoides, incluyendo linfocitos, normalmente linfocitos T y/o linfocitos citolíticos naturales. Otras células a modo de ejemplo incluyen células madre, tales como las células madre multipotentes y pluripotentes, incluidas las células madre pluripotentes inducidas (iPSC). Las células suelen ser células primarias, tales como las aisladas directamente de un sujeto y/o aisladas de un sujeto y congeladas. En algunas realizaciones, las células incluyen uno o más subconjuntos de linfocitos T u otros tipos de células, tales como poblaciones de linfocitos T completas, células CD4⁺, células CD8⁺ y subpoblaciones de las mismas, tales como las definidas por su función, estado de activación, madurez, potencial de diferenciación, expansión, recirculación, localización y/o capacidades de persistencia, especificidad de antígeno, tipo de receptor de antígeno, presencia en un órgano o compartimento en particular, marcador o perfil de secreción de citoquinas, y/o grado de diferenciación. Con referencia al sujeto que se va a tratar, las células pueden ser alogénicas y/o autólogas. Entre los métodos se incluyen los métodos existentes. En algunos aspectos, como para tecnologías existentes, las células son pluripotentes y/o multipotentes, tales como las células madre, tales como las células madre pluripotentes inducidas (iPSC). En algunas realizaciones, los métodos incluyen aislar células del sujeto, la preparación, el procesamiento, el cultivo y/o la modificación genética de las mismas, tal como se describe en el presente documento, y la reintroducción en el mismo paciente, antes o después de la criopreservación.

25 Entre los subtipos y subpoblaciones de linfocitos T y/o de linfocitos T CD4⁺ y/o de T CD8⁺ están los linfocitos T sin exposición previa (T_N), los linfocitos T efectores (T_{EFF}), los linfocitos T de memoria y los subtipos de los mismos, tales como los linfocitos T madre de memoria (T_{SCM}), T de memoria central (T_{CM}), T de memoria efectora (T_{EM}), o linfocitos T efectores de memoria diferenciados terminalmente, linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), linfocitos T inmaduros, linfocitos T maduros, linfocitos T colaboradores, linfocitos T citotóxicos, linfocitos T invariantes asociados a mucosas (MAIT), linfocitos T reguladores (Treg) adaptativos y de origen natural, linfocitos T colaboradores, tales como los linfocitos TH1, linfocitos TH2, linfocitos TH3, linfocitos TH17, linfocitos TH9, linfocitos TH22, linfocitos T colaboradores foliculares, linfocitos T alfa/beta y linfocitos T delta/gamma.

35 En algunas realizaciones, las células son linfocitos citolíticos naturales (NK). En algunas realizaciones, las células son monocitos o granulocitos, por ejemplo, células mieloides, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, mastocitos, eosinófilos y/o basófilos.

40 En algunas realizaciones, las células incluyen uno o más ácidos nucleicos introducidos mediante ingeniería genética, y de ese modo expresan productos recombinantes o manipulados genéticamente de dichos ácidos nucleicos. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos son heterólogos, es decir, normalmente no están presente en una célula o muestra obtenida de la célula, tal como uno obtenido de otro organismo o célula, que por ejemplo, normalmente no se encuentra en la célula que se está modificando genéticamente y/o en un organismo del que se obtiene dicha célula. En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos no son de origen natural, tal como un ácido nucleico que no se encuentra en la naturaleza, incluyendo uno que comprende combinaciones quiméricas de ácidos nucleicos que codifican diversos dominios de múltiples tipos de células diferentes.

Vectores y métodos para la ingeniería genética

50 También se enseñan métodos, ácidos nucleicos, composiciones y kits, para expresar las moléculas de unión, incluyendo receptores que comprenden los anticuerpos, y para producir las células manipuladas genéticamente que expresan dichas moléculas de unión. La ingeniería genética generalmente implica la introducción de un ácido nucleico que codifica el componente recombinante modificado genéticamente en la célula, tal como por transducción retroviral, transfección o transformación.

55 En algunos aspectos de la divulgación, la transferencia de genes se logra estimulando primero la célula, tal como mediante combinación con un estímulo que induce una respuesta tal como la proliferación, la supervivencia y/o la activación, por ejemplo, tal como se mide por la expresión de una citocina o un marcador de activación, seguido de la transducción de las células activadas y la expansión en cultivo hasta cantidades suficientes para aplicaciones clínicas.

60 En algunos contextos, la sobreexpresión de un factor estimulante (por ejemplo, una linfocina o una citocina) puede ser tóxica para un sujeto. Por lo tanto, en algunos contextos, las células modificadas genéticamente incluyen segmentos de genes que hacen que las células sean susceptibles a la selección negativa *in vivo*, tal como tras la administración en inmunoterapia adoptiva. Por ejemplo, en algunos aspectos, las células están genéticamente modificadas para que se puedan eliminar como resultado de un cambio en la afección *in vivo* del paciente al que se administran. El fenotipo seleccionable negativo puede ser resultado de la inserción de un gen que confiere sensibilidad a un agente

65

administrado, por ejemplo, un compuesto. Los genes seleccionables negativos incluyen el gen de la timidina quinasa tipo I del virus del herpes simple (HSV-I TK) (Wigler *et al.*, Cell II: 223, 1977) que confiere sensibilidad al ganciclovir; el gen de la hipoxantina fosforribosiltransferasa celular (HPRT), el gen de la adenina fosforribosiltransferasa celular (APRT), citosina desaminasa bacteriana, (Mullen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 89:33 (1992)).

5 En algunos aspectos, además, las células están modificadas para promover la expresión de citocinas u otros factores. Diversos métodos para la introducción de componentes transgénicos, por ejemplo, receptores de antígenos, por ejemplo, los CAR, son bien conocidos y se pueden usar con los métodos y composiciones enseñados. Los métodos a modo de ejemplo incluyen aquellos para la transferencia de ácidos nucleicos que codifican los receptores, incluso
10 vía vírica, por ejemplo, retrovírica o lentivírica, transducción, transposones y electroporación.

En algunos aspectos de la divulgación, los ácidos nucleicos recombinantes se transfieren a las células utilizando partículas de virus infecciosos recombinantes, tales como, por ejemplo, vectores obtenidos del virus del simio 40 (SV40), adenovirus, virus adenoasociado (AAV). En algunos aspectos de la divulgación, los ácidos nucleicos recombinantes se transfieren a los linfocitos T utilizando vectores lentivíricos recombinantes o vectores retrovíricos, tales como los vectores gamma-retrovíricos (véase, por ejemplo, Koste *et al.* (2014) Gene Therapy 3 de abril de 2014. doi: 10.1038/gt.2014.25; Carlens *et al.* (2000) Exp Hematol 28(10): 1137-46; Alonso-Camino *et al.* (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93; Park *et al.*, Trends Biotechnol. Noviembre de 2011 29(11): 550-557.

20 El vector retrovírico puede tener una secuencia de repetición terminal larga (LTR), por ejemplo, un vector retrovírico obtenido del virus de la leucemia murina de Moloney (MoMLV), el virus del sarcoma mieloproliferativo (MPSV), el virus de células madre embrionarias murinas (MESV), el virus de células madre murinas (MSCV), el virus formador de focos del bazo (SFFV) o el virus adenoasociado (AAV). La mayoría de los vectores retrovíricos se obtienen de retrovirus murinos. Los retrovirus pueden incluir los obtenidos de cualquier fuente de células de aves o mamíferos. Los retrovirus
25 suelen ser anfotrópicos, lo que significa que son capaces de infectar células hospedadoras de varias especies, incluyendo seres humanos. En un aspecto de la divulgación, el gen que se va a expresar sustituye el hueco retrovírico, las secuencias pol y/o env. Se han descrito varios sistemas retrovíricos a modo de ejemplo (por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 5.219.740; 6.207.453; 5.219.740; Miller y Rosman (1989) BioTechniques 7:980-990; Miller, A. D. (1990) Human Gene Therapy 1:5-14; Scarpa *et al.* (1991) Virology 180:849-852; Burns *et al.* (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:8033-8037; y Boris-Lawrie y Temin (1993) Cur. Opin. Genet. Develop. 3:102-109.

Se conocen métodos de transducción lentivírica. Los métodos a modo de ejemplo se describen en, por ejemplo, Wang *et al.* (2012) J. Immunother. 35(9): 689-701; Cooper *et al.* (2003) Blood. 101:1637-1644; Verhoeyen *et al.* (2009) Methods Mol Biol. 506: 97-114; y Cavalieri *et al.* (2003) Blood. 102(2): 497-505.

35 En algunos aspectos de la divulgación, los ácidos nucleicos recombinantes se transfieren a los linfocitos T mediante electroporación (véase, por ejemplo, Chicaybam *et al.* (2013) PLoS ONE 8(3): e60298 y Van Tedeloo *et al.* (2000) Gene Therapy 7(16): 1431-1437). En algunos aspectos de la divulgación, los ácidos nucleicos recombinantes se transfieren a los linfocitos T mediante transposición (véase, por ejemplo, Manuri *et al.* (2010) Hum Gene Ther 21(4): 427-437; Sharma *et al.* (2013) Molec Ther Nucl Acids 2, e74; y Huang *et al.* (2009) Methods Mol Biol 506: 115-126). Otros métodos para introducir y expresar material genético en células inmunes incluyen la transfección con fosfato de calcio (por ejemplo, tal como se describe en Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley y Sons, Nueva York. N.Y.), fusión de protoplastos, transfección mediada por liposomas catiónicos; bombardeo de micropartículas facilitado por partículas de tungsteno (Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); y coprecipitación de ADN de fosfato de estroncio (Brash *et al.*, Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987)).

Otros enfoques y vectores para la transferencia de los ácidos nucleicos que codifican los productos recombinantes son los descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional, N.º de publicación: WO2014055668 y la Patente de Estados Unidos N.º 7.446.190.

50 Entre los ácidos nucleicos adicionales, por ejemplo, los genes de introducción son los que mejoran la eficacia de la terapia, tal como promoviendo la viabilidad y/o función de las células transferidas; genes para proporcionar un marcador genético para la selección y/o evaluación de las células, tales como para evaluar la supervivencia o localización *in vivo*; genes para mejorar la seguridad, por ejemplo, haciendo que la célula sea susceptible a la selección negativa *in vivo* tal como lo describe Lupton S. D. *et al.*, Mol. and Cell Biol., 11:6 (1991); y Riddell *et al.*, Human Gene Therapy 3:319-338 (1992); véanse también las publicaciones PCT/US91/08442 y PCT/US94/05601 de Lupton *et al.* que describen el uso de genes de fusión seleccionables bifuncionales obtenidos de la fusión de un marcador seleccionable positivo dominante con un marcador seleccionable negativo. Véase, por ejemplo, Riddell *et al.*, la Patente de Estados Unidos N.º 6.040.177, en las columnas 14-17.

60 Preparación de células para diseño genético

En algunos aspectos de la divulgación, la preparación de las células modificadas genéticamente incluye una o más etapas de cultivo y/o preparación. Las células para la introducción de la molécula de unión a ROR1, por ejemplo, CAR, se pueden aislar de una muestra, tal como una muestra biológica, por ejemplo, una obtenida o derivada de un sujeto. En algunos aspectos de la divulgación, el sujeto del que se aísla la célula es uno que tiene la enfermedad o afección

o que necesita una terapia celular o al que se administrará la terapia celular. El sujeto en algunas realizaciones es un ser humano que necesita una intervención terapéutica particular, tal como la terapia celular adoptiva para la que se aíslan células, se procesan y/o se modifican genéticamente.

5 Por consiguiente, las células en algunas realizaciones son células primarias, por ejemplo, células humanas primarias. Las muestras incluyen tejido, fluido y otras muestras tomadas directamente del sujeto, así como muestras resultantes de una o más etapas de procesamiento, tales como la separación, la centrifugación, la ingeniería genética (por ejemplo, transducción con vector vírico), el lavado y/o la incubación. La muestra biológica puede ser una muestra obtenida directamente de una fuente biológica o una muestra que se procesa. Las muestras biológicas incluyen, pero
10 sin limitación, fluidos corporales, tales como sangre, plasma, suero, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, orina y sudor, muestras de tejidos y órganos, incluidas las muestras procesadas obtenidas de los mismos.

En algunos aspectos, la muestra de la que se obtienen o aíslan las células es sangre o una muestra derivada de la sangre, o es o se obtiene de un producto de aféresis o leucocitaféresis. Las muestras a modo de ejemplo incluyen
15 sangre completa, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), leucocitos, la médula ósea, timo, biopsia de tejido, tumor, leucemia, linfoma, ganglio linfático, tejido linfoide asociado al intestino, tejido linfoide asociado a mucosas, bazo, otros tejidos linfoides, hígado, pulmón, estómago, intestino, colon, riñón, páncreas, mama, hueso, próstata, cuello del útero, testículos, ovarios, amígdala u otro órgano y/o células derivadas de los mismos. Las muestras incluyen, en el contexto de la terapia celular, por ejemplo, terapia celular adoptiva, muestras de fuentes
20 autólogas y alogénicas.

En algunas realizaciones, las células se obtienen de líneas celulares, por ejemplo, líneas de linfocitos T. Las células en algunas realizaciones se obtienen de una fuente xenogénica, por ejemplo, de ratón, rata, primate no humano o cerdo.
25

En algunos aspectos de la divulgación, el aislamiento de las células incluye una o más etapas de preparación y/o separación de células no basadas en afinidad. En algunos ejemplos, las células se lavan, se centrifugan y/o se incuban en presencia de uno o más reactivos, por ejemplo, para eliminar componentes no deseados, enriquecer los
30 células se separan en función de una o más propiedades, tales como la densidad, propiedades adherentes, tamaño, sensibilidad y/o resistencia a componentes particulares.

En algunos ejemplos, se obtienen células de la sangre en circulación de un sujeto, por ejemplo, por aféresis o leucocitaféresis. Las muestras, en algunos aspectos, contienen linfocitos, incluyendo linfocitos T, monocitos, granulocitos, linfocitos B, otros glóbulos blancos nucleados, glóbulos rojos y/o plaquetas, y en algunos aspectos contiene células distintas de los glóbulos rojos y las plaquetas.
35

En algunos aspectos de la divulgación, se lavan las células sanguíneas recogidas del sujeto, por ejemplo, para eliminar la fracción de plasma y colocar las células en un tampón o medio apropiado para las etapas de procesamiento posteriores. En algunos aspectos, las células se lavan con solución salina tamponada con fosfato (PBS). En algunos aspectos, la solución de lavado carece de calcio y/o magnesio y/o muchos o todos los cationes divalentes. En algunos aspectos, una etapa de lavado se lleva a cabo en una centrífuga de "flujo continuo" semiautomática (por ejemplo, el procesador de células Cobe 2991, Baxter) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En algunos aspectos, una etapa de lavado se logra mediante filtración de flujo tangencial (TFF) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
40 En algunos aspectos, las células se resuspenden en varios tampones biocompatibles después del lavado, tales como, por ejemplo, PBS libre de Ca ++/Mg ++. En determinados aspectos, los componentes de una muestra de células sanguíneas se extraen y las células se resuspenden directamente en el medio de cultivo.
45

En algunos aspectos de la divulgación, los métodos incluyen métodos de separación celular basados en la densidad, tales como la preparación de glóbulos blancos a partir de sangre periférica mediante la lisis de los glóbulos rojos y la centrifugación a través de un gradiente de Percoll o Ficoll.
50

En algunos aspectos de la divulgación, los métodos de aislamiento incluyen la separación de diferentes tipos de células basándose en la expresión o presencia en la célula de una o más moléculas específicas, tales como marcadores de superficie, por ejemplo, proteínas de superficie, marcadores intracelulares o ácido nucleico. En algunos aspectos, se puede utilizar cualquier método conocido para la separación basado en tales marcadores. En algunos aspectos, la separación es una separación basada en afinidad o inmunoafinidad. Por ejemplo, el aislamiento en algunos aspectos incluye la separación de células y poblaciones de células en función de la expresión de las células o el nivel de expresión de uno o más marcadores, normalmente marcadores de superficie celular, por ejemplo, por incubación con un anticuerpo o un miembro de unión que se une específicamente a dichos marcadores, seguido generalmente por
55 etapas de lavado y separación de las células que se han unido al anticuerpo o al miembro de unión, de aquellas células que no se han unido al anticuerpo o al miembro de unión.
60

Estas etapas de separación se pueden basar en una selección positiva, en la que las células que se han unido a los reactivos se retienen para su uso posterior y/o selección negativa, en la que se retienen las células que no se han unido al anticuerpo o al miembro de unión. En algunos ejemplos, ambas fracciones se conservan para su uso posterior.
65

En algunos aspectos, la selección negativa puede ser particularmente útil cuando no hay ningún anticuerpo disponible que identifique específicamente un tipo de célula en una población heterogénea, de modo que la separación se lleve a cabo mejor basándose en marcadores expresados por células distintas de la población deseada.

5 No es necesario que la separación dé como resultado un enriquecimiento del 100 % o la eliminación de una población celular particular o células que expresan un marcador particular. Por ejemplo, la selección positiva o el enriquecimiento de células de un tipo particular, tales como las que expresan un marcador, se refiere al aumento del número o porcentaje de dichas células, pero no tiene por qué dar como resultado una ausencia completa de células que no expresan el marcador. Igualmente, la selección negativa, la eliminación o el agotamiento de células de un tipo particular, tales como las que expresan un marcador, se refieren a disminuir el número o porcentaje de dichas células, pero no tiene por qué resultar en la eliminación completa de todas esas células.

15 En algunos ejemplos, se llevan a cabo múltiples rondas de etapas de separación, en donde la fracción seleccionada positiva o negativamente de una etapa se somete a otra etapa de separación, tal como una selección posterior positiva o negativa. En algunos ejemplos, una sola etapa de separación puede agotar las células que expresan múltiples marcadores de manera simultánea, tal como incubando células con una pluralidad de anticuerpos o miembros de unión, cada uno específico para un marcador dirigido a la selección negativa. Igualmente, se pueden seleccionar de manera simultánea múltiples tipos de células de forma positiva incubando células con una pluralidad de anticuerpos o miembros de unión expresados en los diversos tipos de células.

20 Por ejemplo, en algunos aspectos de la divulgación, subpoblaciones específicas de linfocitos T, tal como células positivas o que expresan altos niveles de uno o más marcadores de superficie, por ejemplo, linfocitos T CD28⁺, CD62L⁺, CCR7⁺, CD27⁺, CD127⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD45RA⁺ y/o CD45RO⁺, se aíslan mediante técnicas de selección positiva o negativa.

25 Por ejemplo, los linfocitos T CD3⁺, CD28⁺ se pueden seleccionar positivamente usando perlas magnéticas conjugadas CD3/CD28 (por ejemplo, DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T Cell Expander).

30 En algunos aspectos de la divulgación, el aislamiento se lleva a cabo mediante el enriquecimiento de una población celular particular mediante selección positiva, o el agotamiento de una población celular particular, por selección negativa. En algunos aspectos, la selección positiva o negativa se logra incubando células con uno o más anticuerpos u otro agente de unión que se une específicamente a uno o más marcadores de superficie expresados o expresados (marcador⁺) a un nivel relativamente más alto (marcador^{alto}) en las células seleccionadas positiva o negativamente, respectivamente.

35 En algunos aspectos de la divulgación, los linfocitos T se separan de una muestra de PBMC mediante la selección negativa de marcadores expresados en células que no son linfocitos T, tales como los linfocitos B, monocitos u otros glóbulos blancos, tales como CD14. En algunos aspectos, se usa una etapa de selección CD4⁺ o CD8⁺ para separar linfocitos T CD4⁺ colaboradores y linfocitos T CD8⁺ citotóxicos. Tales poblaciones de CD4⁺ y CD8⁺ se pueden clasificar en subpoblaciones mediante la selección positiva o negativa de los marcadores expresados o expresados en un grado relativamente mayor en una o más subpoblaciones de linfocitos T sin exposición previa, de memoria y/o efectores.

45 En algunos aspectos de la divulgación, las células CD8⁺ se enriquecen aún más o se reducen en células sin exposición previa, de memoria central, de memoria efectora, y células madre de memoria central, tal como por selección positiva o negativa basada en antígenos de superficie asociados con la subpoblación respectiva. En algunos aspectos, el enriquecimiento para los linfocitos T de memoria central (T_{CM}) se lleva a cabo para aumentar la eficacia, tal como para mejorar la supervivencia a largo plazo, la expansión y/o injerto después de la administración, que en algunos aspectos es particularmente consistente en tales subpoblaciones. Véase Terakura *et al.* (2012) *Blood*. 1:72-82; Wang *et al.* (2012) *J Immunother*. 35(9):689-701. En algunas realizaciones, combinar linfocitos TCD8⁺ y linfocitos T CD4⁺ enriquecidos en T_{CM} mejora adicionalmente su eficacia.

50 En algunas realizaciones, los linfocitos T de memoria están presentes en los subconjuntos CD62L⁺ y CD62L⁻ de linfocitos CD8⁺ de sangre periférica. Las PBMC se pueden enriquecer o reducir en las fracciones CD62L⁻CD8⁺ y/o CD62L⁺CD8⁺, tales como el uso de anticuerpos anti-CD8 y anti-CD62L.

55 En algunos aspectos de la divulgación, el enriquecimiento de los linfocitos T de memoria central (T_{CM}) se basa en una expresión de superficie alta o positiva de CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 y/o CD 127; en algunos aspectos, se basa en la selección negativa de células que expresan o expresan mucho CD45RA y/o granzima B. En algunos aspectos, aislamiento de una población CD8⁺ enriquecida para células T_{CM} se lleva a cabo mediante el agotamiento de las células que expresan CD4, CD14, CD45RA y selección positiva o enriquecimiento de células que expresan CD62L. En un aspecto, el enriquecimiento para los linfocitos T de memoria central (T_{CM}) se lleva a cabo a partir de una fracción negativa de células seleccionadas en función de la expresión de CD4, que se somete a una selección negativa basada en la expresión de CD14 y CD45RA, y una selección positiva basada en CD62L. Dichas selecciones en algunos aspectos se realizan de forma simultánea y en otros aspectos se llevan a cabo de forma secuencial, en cualquier orden. En algunos aspectos, la misma etapa de selección basada en la expresión de CD4 utilizada en la preparación de la población o subpoblación de células CD8⁺, también se usa para generar la población o subpoblación

de células CD4⁺, de manera que tanto las fracciones positivas como las negativas de la separación basada en CD4 se conserven y utilicen en las etapas posteriores de los métodos, opcionalmente tras una o más etapas de selección positiva o negativa adicionales.

5 En un ejemplo particular, una muestra de PBMC u otra muestra de glóbulos blancos se somete a selección de células CD4⁺, en donde se retienen las fracciones negativas y positivas. Después, la fracción negativa se somete a una selección negativa basada en la expresión de CD14 y CD45RA o ROR1, y a una selección positiva basada en un marcador característico de los linfocitos T de memoria central, tales como CD62L o CCR7, en donde las selecciones positivas y negativas se llevan a cabo en cualquier orden.

10 Los linfocitos T CD4⁺ colaboradores se pueden clasificar en células sin exposición previa, de memoria central y efectoras mediante la identificación de poblaciones celulares que tienen antígenos de superficie celular. Los linfocitos CD4⁺ se pueden obtener mediante métodos convencionales. Los linfocitos T CD4⁺ sin exposición previa pueden ser linfocitos T CD45RO⁻, CD45RA⁺, CD62L⁺, CD4⁺. Las células CD4⁺ de memoria central pueden ser CD62L⁺ y CD45RO⁺. Las células CD4⁺ efectoras pueden ser CD62L⁻ y CD45RO⁻.

15 En un ejemplo, para el enriquecimiento en células CD4⁺ por selección negativa, un cóctel de anticuerpos monoclonales normalmente incluye anticuerpos contra CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR y CD8. En algunos aspectos de la divulgación, el anticuerpo o miembro de unión está unido a un soporte sólido o matriz, tal como una perla magnética o una perla paramagnética, para permitir la separación de células para la selección positiva y/o negativa. Por ejemplo, en algunos aspectos de la divulgación, las células y las poblaciones de células se separan o aíslan mediante técnicas de separación inmunomagnéticas (o magnéticas por afinidad) (revisadas en *Methods in Molecular Medicine*, vol. 58: Metastasis Research Protocols, Vol. 2: Cell Behavior *In Vitro* and *In Vivo*, p 17-25 Editado por: SA Brooks y U. Schumacher © Humana Press Inc., Totowa, NJ).

20 En algunos aspectos de la divulgación, la muestra o composición de células que se va a separar se incuba con pequeños materiales magnetizables o magnéticamente sensibles, tales como partículas o micropartículas magnéticamente sensibles, tales como perlas paramagnéticas (por ejemplo, perlas Dynabeads o MACS). El material magnéticamente sensible, por ejemplo, partículas, generalmente está unido directa o indirectamente a un miembro de unión, por ejemplo, un anticuerpo, que se une específicamente a una molécula, por ejemplo, un marcador de superficie, presente en la célula, células, o población de células que se desea separar, por ejemplo, que se desea seleccionar negativa o positivamente.

25 En algunos aspectos de la divulgación, la partícula o perla magnética comprende un material magnéticamente sensible unido a un miembro de unión específico, tal como usando un anticuerpo u otro miembro de unión. Hay muchos materiales magnéticamente sensibles bien conocidos que se utilizan en métodos de separación magnética. Las partículas magnéticas adecuadas incluyen las descritas en Molday, Patente de EE.UU. 4.452.773, y en la Memoria descriptiva de la Patente Europea EP 452342 B, que se incorporan en el presente documento a modo de referencia. Las partículas de tamaño coloidal, tales como las descritas en la patente de EE.UU. N.º 4.795.698 y Liberti *et al.*, la Patente de EE.UU. 5.200.084 son otros ejemplos.

30 La incubación generalmente se lleva a cabo en condiciones en las que los anticuerpos o miembros de unión, o moléculas, tales como anticuerpos secundarios u otros reactivos, que se unen específicamente a dichos anticuerpos o miembros de unión, que están adheridos a la partícula o perla magnética, se unen específicamente a las moléculas de la superficie celular si están presentes en las células dentro de la muestra.

35 En algunos aspectos de la divulgación, la muestra se coloca en un campo magnético, y aquellas células que tienen partículas magnéticamente sensibles o magnetizables unidas a la misma serán atraídas por el imán y separadas de las células no marcadas. Para una selección positiva, se retienen las células que son atraídas por el imán; para la selección negativa, se retienen las células que no son atraídas (células sin marcar). En algunos aspectos, se realiza una combinación de selección positiva y negativa durante la misma etapa de selección, en donde las fracciones positivas y negativas se retienen y se procesan adicionalmente o se someten a etapas de separación adicionales.

40 En determinados aspectos de la divulgación, las partículas magnéticamente sensibles están recubiertas de anticuerpos primarios u otros miembros de unión, anticuerpos secundarios, lectinas, enzimas o estreptavidina. Las partículas magnéticas se pueden unir a las células mediante un recubrimiento de anticuerpos primarios específicos para uno o más marcadores. Las células, en lugar de las perlas, se pueden marcar con un anticuerpo primario o un miembro de unión, y luego se añaden partículas magnéticas recubiertas con un anticuerpo secundario específico del tipo celular u otro miembro de unión (por ejemplo, estreptavidina). Las partículas magnéticas recubiertas de estreptavidina se pueden usar junto con anticuerpos primarios o secundarios biotinilados.

45 En algunos aspectos de la divulgación, las partículas magnéticamente sensibles se dejan adheridas a las células que se incubarán posteriormente, se cultivarán y/o modificarán genéticamente; en algunos aspectos, las partículas se dejan adheridas a las células para su administración a un paciente. En algunos aspectos de la divulgación, las partículas magnetizables o magnéticamente sensibles se eliminan de las células. Los métodos para eliminar partículas magnetizables de las células son conocidos e incluyen, por ejemplo, el uso de anticuerpos competidores no marcados,

partículas magnetizables o anticuerpos conjugados con enlazadores escindibles, etc. En algunos aspectos, las partículas magnetizables son biodegradables.

5 En algunos aspectos de la divulgación, la selección basada en afinidad se realiza mediante clasificación de células activadas magnéticamente (MACS) (Miltenyi Biotec, Auburn, CA). Los sistemas de clasificación de células activadas magnéticamente (MACS) son capaces de realizar una selección de alta pureza de células que tienen partículas magnetizadas unidas a las mismas. En determinados aspectos de la divulgación, los MACS funcionan en un modo en el que las especies diana y no diana se eluyen de manera secuencial después de la aplicación del campo magnético externo. Es decir, las células adheridas a las partículas magnetizadas se mantienen en su lugar mientras se eluyen las especies no adheridas. Entonces, después de que se complete esta primera etapa de elución, las especies que quedaron atrapadas en el campo magnético y se impidió que eluyesen se liberan de alguna manera, de modo que se puedan eluir y recuperar. En determinados aspectos de la divulgación, las células no diana se marcan y se agotan de la población heterogénea de células.

15 En determinados aspectos de la divulgación, el aislamiento o separación se realiza mediante un sistema, dispositivo o aparato que lleva a cabo uno o más de las etapas de aislamiento, preparación celular, separación, procesamiento, incubación, cultivo y/o formulación de los métodos. En algunos aspectos, el sistema se utiliza para realizar cada una de estas etapas en un entorno cerrado o estéril, por ejemplo, para minimizar el error, la manipulación y/o contaminación del usuario. En un ejemplo, el sistema es un sistema tal como se describe en la Solicitud de Patente Internacional, Número de publicación WO2009/072003 o US 20110003380 A1.

25 En algunos aspectos de la divulgación, el sistema o aparato realiza una o más, por ejemplo, la totalidad de las etapas de aislamiento, procesamiento, ingeniería y formulación en un sistema integrado o autónomo, y/o de forma automatizada o programable. En algunos aspectos, el sistema o aparato incluye un ordenador y/o un programa informático en comunicación con el sistema o aparato, que permite a un usuario programar, controlar, evaluar el resultado y/o ajustar diversos aspectos de las etapas de procesamiento, aislamiento, modificación genética y formulación.

30 En algunos aspectos de la divulgación, la separación y/u otras etapas se llevan a cabo utilizando el sistema CliniMACS (Miltenyi Biotec), por ejemplo, para la separación automática de células a nivel clínico en un sistema cerrado y estéril. Los componentes pueden incluir un microordenador integrado, una unidad de separación magnética, una bomba peristáltica y diversas válvulas de manguito. El ordenador integrado en algunos aspectos controla todos los componentes del equipo y dirige el sistema para que realice procedimientos repetidos en una secuencia estandarizada. La unidad de separación magnética en algunos aspectos incluye un imán permanente móvil y un soporte para la columna de selección. La bomba peristáltica controla el caudal en todo el conjunto de tubos y, junto con las válvulas de manguito, asegura el flujo controlado de tampón a través del sistema y la suspensión continua de células.

40 El sistema CliniMACS en algunos aspectos de la divulgación utiliza partículas magnetizables acopladas a anticuerpos que se suministran en una solución estéril no pirógena. En algunos aspectos de la divulgación, después del marcaje de las células con partículas magnéticas, las células se lavan para eliminar el exceso de partículas. Luego se conecta una bolsa de preparación celular al conjunto de tubos, que a su vez está conectado a una bolsa que contiene tampón y una bolsa de recolección de células. El conjunto de tubos consta de tubos estériles premontados, incluyendo una precolumna y una columna de separación, y son para un solo uso. Después del inicio del programa de separación, el sistema aplica automáticamente la muestra de células en la columna de separación. Las células marcadas se retienen dentro de la columna, mientras que las células no marcadas se eliminan mediante una serie de etapas de lavado. En algunos aspectos de la divulgación, las poblaciones de células para su uso con los métodos descritos en el presente documento no están marcadas y no se retienen en la columna. En algunos aspectos, las poblaciones de células para su uso con los métodos descritos en el presente documento están marcadas y se retienen en la columna. En algunos aspectos, las poblaciones de células para su uso con los métodos descritos en el presente documento se eluyen de la columna después de la eliminación del campo magnético y se recogen dentro de la bolsa de recogida de células.

55 En determinados aspectos de la divulgación, la separación y/u otras etapas se llevan a cabo utilizando el sistema CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec). El sistema CliniMACS Prodigy, en algunos aspectos, está equipado con una unidad de procesamiento de células que permite el lavado y el fraccionamiento automatizados de las células por centrifugación. El sistema CliniMACS Prodigy también puede incluir una cámara integrada y un programa informático de reconocimiento de imágenes que determina el punto final de fraccionamiento celular óptimo al discernir las capas macroscópicas del producto de la célula de origen. Por ejemplo, la sangre periférica se puede separar automáticamente en capas de eritrocitos, glóbulos blancos y plasma. El sistema CliniMACS Prodigy también puede incluir una cámara de cultivo celular integrada que cumple protocolos de cultivo celular tales como, por ejemplo, diferenciación y expansión celular, carga de antígeno y cultivo celular a largo plazo. Los puertos de entrada pueden permitir la extracción estéril y el reabastecimiento de los medios y las células se pueden monitorear usando un microscopio integrado. Véase, por ejemplo, Klebanoff *et al.* (2012) *J Immunother.* 35(9): 651-660, Terakura *et al.* (2012) *Blood.* 1:72-82 y Wang *et al.* (2012) *J Immunother.* 35(9):689-701.

65 En algunos aspectos de la divulgación, una población de células descrita en el presente documento se recolecta y

- enriquece (o agota) mediante citometría de flujo, en la que las células teñidas para múltiples marcadores de superficie celular se transportan en una corriente fluidica. En algunos aspectos, una población de células descrita en el presente documento se recolecta y enriquece (o agota) mediante selección a escala preparativa (FACS). En determinados aspectos de la divulgación, una población celular descrita en el presente documento se recolecta y enriquece (o agota) mediante el uso de microplacas de sistemas microelectromecánicos (MEMS) en combinación con un sistema de detección basado en FACS (véase, por ejemplo, el documento WO 2010/033140, Cho *et al.* (2010) Lab Chip 10, 1567-1573; y Godin *et al.* (2008) J Biophoton. 1(5):355-376. En ambos casos, las células se pueden marcar con múltiples marcadores, lo que permite el aislamiento de subconjuntos de linfocitos T bien definidos con alta pureza.
- En algunos aspectos de la divulgación, los anticuerpos o miembros de unión están marcados con uno o más marcadores detectables, para facilitar la separación por selección positiva y/o negativa. Por ejemplo, la separación se puede basar en la unión a anticuerpos marcados con fluorescencia. En algunos ejemplos, la separación de células basada en la unión de anticuerpos u otros miembros de unión específicos para uno o más marcadores de superficie celular se lleva a cabo en una corriente fluidica, tal como por selección de células activadas por fluorescencia (FACS), incluyendo microplacas de escala preparativa (FACS) y/o sistemas microelectromecánicos (MEMS), por ejemplo, en combinación con un sistema de detección de citometría de flujo. Dichos métodos permiten la selección positiva y negativa basada en múltiples marcadores de manera simultánea.
- En algunos aspectos de la divulgación, los métodos de preparación incluyen etapas para congelar, por ejemplo, criopreservar, las células, ya sea antes o después del aislamiento, incubación y/o el diseño genético. En algunos aspectos de la divulgación, la etapa de congelación y descongelación posterior elimina los granulocitos y, hasta cierto punto, los monocitos en la población celular. En algunos aspectos, las células se suspenden en una solución de congelación, por ejemplo, tras una etapa de lavado para eliminar el plasma y las plaquetas. Se puede usar cualquiera de varias soluciones y parámetros de congelación conocidos en algunos aspectos. Un ejemplo implica el uso de PBS que contiene un DMSO al 20 % y albúmina de suero humano (HSA) al 8 % u otros medios de congelación de células adecuados. Esto luego se diluye a 1:1 con medio de modo que la concentración final de DMSO y HSA sea del 10 % y del 4 %, respectivamente. Después, las células se congelan a -80 °C. a razón de 1° por minuto y se almacenan en la fase de vapor de un tanque de almacenamiento de nitrógeno líquido.
- En algunos aspectos de la divulgación, los métodos proporcionados incluyen las etapas de cultivo, incubación, cultivo y/o diseño genético. Por ejemplo, en algunos aspectos, se enseñan métodos para incubar y/o modificar genéticamente las poblaciones de células empobrecidas y las composiciones que inician el cultivo.
- Por lo tanto, en algunos aspectos de la divulgación, las poblaciones de células se incuban en una composición de iniciación de cultivo. La incubación y/o la modificación genética se pueden llevar a cabo en un recipiente de cultivo, tal como una unidad, cámara, pocillo, columna, tubo, conjunto de tubos, válvula, vial, placa de cultivo, bolsa u otro recipiente para el cultivo de células.
- Las células se pueden incubar y/o cultivar antes de o en conexión con el diseño genético. Las de incubación pueden incluir cultivo, estimulación, activación y/o propagación. En algunos aspectos de la divulgación, las composiciones o células se incuban en presencia de condiciones estimulantes o un agente estimulador. Tales condiciones incluyen las modificadas para inducir la proliferación, expansión, activación y/o supervivencia de células en la población, para imitar la exposición al antígeno y/o para cebar las células para el diseño genético, tal como para la introducción de un receptor de antígeno recombinante.
- Las condiciones pueden incluir uno o más de medios particulares, temperatura, contenido de oxígeno, contenido de dióxido de carbono, tiempo, agentes, por ejemplo, nutrientes, aminoácidos, antibióticos, iones y/o factores estimulantes, tales como citocinas, quimiocinas, antígenos, miembros de unión, proteínas de fusión, receptores solubles recombinantes y cualquier otro agente modificado para activar las células.
- En algunos aspectos de la divulgación, las condiciones o agentes estimuladores incluyen uno o más agentes, por ejemplo, ligando, que es capaz de activar un dominio de señalización intracelular de un complejo de TCR. En algunos aspectos, el agente activa o inicia la cascada de señalización intracelular de TCR/CD3 en un linfocito T. Dichos agentes pueden incluir anticuerpos, tales como los específicos para un componente de TCR y/o receptor coestimulador, por ejemplo, anti-CD3, anti-CD28, por ejemplo, unido a un soporte sólido tal como una perla, y/o una o más citocinas. Opcionalmente, el método de expansión puede comprender además la etapa de añadir anticuerpo anti-CD3 y/o anti CD28 al medio de cultivo (por ejemplo, a una concentración de al menos aproximadamente 0,5 ng/ml). En algunos aspectos de la divulgación, los agentes estimuladores incluyen IL-2 y/o IL-15, por ejemplo, una concentración de IL-2 de al menos aproximadamente 10 unidades/ml.
- En algunos aspectos de la divulgación, la incubación se lleva a cabo de acuerdo con técnicas tales como las descritas en la patente de EE.UU. N.º 6.040.1 77 de Riddell. *et al.*, Klebanoff *et al.* (2012) J Immunother. 35(9): 651-660, Terakura *et al.* (2012) Blood. 1:72-82 y/o Wang *et al.* (2012) J Immunother. 35(9):689-701.
- En algunos aspectos de la divulgación, los linfocitos T se expanden añadiendo a la composición de inicio del cultivo células alimentadoras, tales como las células mononucleares de sangre periférica que no se dividen (PBMC), (por

ejemplo, de manera que la población de células resultante contenga al menos aproximadamente 5, 10, 20 o 40 o más células alimentadoras de PBMC por cada linfocito T en la población inicial que se va a expandir); e incubar el cultivo (por ejemplo, durante un tiempo suficiente para expandir el número de linfocitos T). En algunos aspectos, las células alimentadoras que no se dividen pueden comprender células alimentadoras de PBMC irradiadas con rayos gamma.

5 En algunos aspectos de la divulgación, las PBMC se irradian con rayos gamma en el intervalo de aproximadamente 3000 a 3600 rads para evitar la división celular. En algunos aspectos, las células alimentadoras se añaden al medio de cultivo antes de la adición de las poblaciones de linfocitos T.

10 En algunos aspectos de la divulgación, las condiciones estimulantes incluyen temperatura adecuada para el crecimiento de linfocitos T humanos, por ejemplo, al menos unos 25 grados Celsius, generalmente al menos aproximadamente 30 grados, y generalmente en o aproximadamente 37 grados Celsius. Opcionalmente, la incubación puede comprender además la adición de células linfoblastoides (LCL) transformadas con EBV que no se dividen como células alimentadoras. El LCL se puede irradiar con rayos gamma en el intervalo de aproximadamente 6000 a 10.000 rads. Las células alimentadoras LCL en algunos aspectos se proporcionan en cualquier cantidad adecuada, tal como una proporción de células alimentadoras de LCL a linfocitos T iniciales de al menos aproximadamente 10:1.

15 Los linfocitos T específicos de antígeno, tales como linfocitos T CD4⁺ y/o CD8⁺ específicos de antígeno, se puede obtener estimulando linfocitos T sin exposición previa o específicos de antígeno con antígeno. Por ejemplo, se pueden generar líneas o clones de linfocitos T específicos de antígeno para antígenos de citomegalovirus aislando linfocitos T de sujetos infectados y estimulando las células *in vitro* con el mismo antígeno.

II. Composiciones, métodos y usos

25 También se proporcionan composiciones que incluyen las moléculas de unión a ROR1 y las células modificadas genéticamente, según se define en las reivindicaciones adjuntas al presente documento, incluyendo composiciones y formulaciones farmacéuticas. También se desvelan en el presente documento métodos de uso y usos de las moléculas y composiciones, tales como en el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos en los que se expresa ROR1 y/o métodos de detección, diagnóstico y pronóstico.

30 A. Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen la molécula de unión a ROR1 tal como se define en las reivindicaciones adjuntas al presente documento, por ejemplo, anticuerpo o receptor quimérico, y/o las células modificadas genéticamente que expresan las moléculas. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas generalmente incluyen uno o más vehículos o excipientes opcionales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición incluye al menos un agente terapéutico adicional.

40 La expresión "formulación farmacéutica" se refiere a una preparación que se encuentra en una forma tal que permite que sea eficaz la actividad biológica de un principio activo contenido en la misma y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administraría la formulación.

45 Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un ingrediente en una formulación farmacéutica, distinto del principio activo, que no es tóxico para un sujeto. Un vehículo farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, un tampón, un excipiente, estabilizante o conservante.

50 En algunos aspectos, la elección del vehículo se determina en parte por la célula en particular, la molécula de unión y/o el anticuerpo y/o por el método de administración. Por consiguiente, existe varias formulaciones adecuadas. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener conservantes. Los conservantes adecuados pueden incluir, por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio y cloruro de benzalconio. En algunos aspectos, se utiliza una mezcla de dos o más conservantes. El conservante o las mezclas de los mismos están normalmente presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,0001 % a aproximadamente el 2 % en peso de la composición total. Los vehículos se describen, por ejemplo, por Remington's Pharmaceutical Sciences 16a edición, Osol, A. Ed. (1980). Los vehículos farmacéuticamente aceptables normalmente son no tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas e incluyen, aunque no de forma limitativa: tampones, tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquil parabenos tales como metil o propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 restos); proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros hidratos de carbono incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos, tales como polietilenglicol (PEG).

65 Los agentes tamponadores en algunos aspectos se incluyen en las composiciones. Los agentes tamponadores adecuados incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, citrato sódico, ácido fosfórico, fosfato de potasio y diversos otros ácidos

y sales. En algunos aspectos, se usa una mezcla de dos o más agentes tamponadores. El agente tamponador o mezclas de los mismos están normalmente presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 4 % en peso de la composición total. Se conocen métodos para preparar composiciones farmacéuticas administrables. Los métodos a modo de ejemplo se describen con más detalle en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21ª ed. (1 de mayo de 2005).

Las formulaciones de los anticuerpos pueden incluir formulaciones liofilizadas y soluciones acuosas.

La formulación o composición también puede contener más de un principio activo útil para la indicación particular, enfermedad o afección que se está tratando con las moléculas o células de unión, preferentemente aquellas con actividades complementarias a la molécula o célula de unión, en donde las actividades respectivas no se afecten negativamente entre sí. Dichos principios activos están presentes de manera adecuada en combinaciones en cantidades que son eficaces para el fin previsto. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye además otros agentes o fármacos farmacéuticamente activos, tales como agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, asparaginasa, busulfano, carboplatino, cisplatino, daunorrubicina, doxorubicina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiaurea, metotrexato, paclitaxel, rituximab, vinblastina, vincristina, etc. En algunas realizaciones, las células o los anticuerpos se administran en forma de sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico y ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico y arilsulfónico, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

Los principios activos pueden atraparse en microcápsulas, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está formulada como un complejo de inclusión, tal como el complejo de inclusión de ciclodextrina o como un liposoma. Los liposomas pueden servir para dirigir las células hospedadoras (por ejemplo, linfocitos T o células NK) a un tejido particular. Hay muchos métodos disponibles para preparar liposomas, tales como los descritos en, por ejemplo, Szoka *et al.*, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980), y las Patentes de Estados Unidos 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.

En algunos aspectos, la composición farmacéutica puede emplear sistemas de administración de liberación prolongada, de liberación retardada y de liberación sostenida de modo que la administración de la composición se produzca antes y con tiempo suficiente para provocar, la sensibilización del sitio que se vaya a tratar. Hay muchos tipos de sistemas de administración de liberación disponibles y conocidos. Dichos sistemas pueden evitar administraciones repetidas de la composición, aumentando así la comodidad para el sujeto y el médico.

La composición farmacéutica en algunas realizaciones contiene las moléculas de unión y/o células en cantidades eficaces para tratar o prevenir la enfermedad o afección, tales como una cantidad terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz. La eficacia terapéutica o profiláctica en algunas realizaciones se controla mediante la evaluación periódica de los sujetos tratados. Para administraciones repetidas a lo largo de varios días o un periodo mayor, dependiendo de la afección, se repite el tratamiento hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de enfermedad. Sin embargo, otros regímenes de dosificación pueden ser útiles y se pueden determinar. La dosis deseada se puede administrar mediante la administración de un solo bolo de la composición, mediante múltiples administraciones de bolo de la composición, o mediante la administración de infusión continua de la composición.

En determinadas realizaciones [[o]]de la divulgación, en el contexto de células modificadas genéticamente que contienen las moléculas de unión, a un sujeto se le administra en el intervalo de aproximadamente un millón a aproximadamente 100 mil millones de células, tales como, por ejemplo, de 1 millón a aproximadamente 50 mil millones de células (por ejemplo, aproximadamente 5 millones de células, aproximadamente 25 millones de células, aproximadamente 500 millones de células, aproximadamente mil millones de células, aproximadamente 5 mil millones de células, aproximadamente 20 mil millones de células, aproximadamente 30 mil millones de células, aproximadamente 40 mil millones de células o un intervalo definido por dos de los valores anteriores), tal como de aproximadamente 10 millones a aproximadamente 100 mil millones de células (por ejemplo, aproximadamente 20 millones de células, aproximadamente 30 millones de células, aproximadamente 40 millones de células, aproximadamente 60 millones de células, aproximadamente 70 millones de células, aproximadamente 80 millones de células, aproximadamente 90 millones de células, aproximadamente 10 mil millones de células, aproximadamente 25 mil millones de células, aproximadamente 50 mil millones de células, aproximadamente 75 mil millones de células, aproximadamente 90 mil millones de células, o un intervalo definido por dos de los valores anteriores) y, en algunos casos, aproximadamente 100 millones de células y aproximadamente 50 mil millones de células (por ejemplo, aproximadamente 120 millones de células, aproximadamente 250 millones de células, aproximadamente 350 millones de células, aproximadamente 450 millones de células, aproximadamente 650 millones de células, aproximadamente 800 millones de células, aproximadamente 900 millones de células, aproximadamente 3 mil millones de células, aproximadamente 30 mil millones de células, aproximadamente 45 mil millones de células) o cualquier valor entre estos intervalos y/o tal número de células por kilogramo de peso corporal del sujeto.

Esto se puede administrar utilizando técnicas de administración, formulaciones y/o dispositivos convencionales. Se

proporcionan formulaciones y dispositivos, tales como jeringas y viales, para el almacenamiento y la administración de las composiciones. La administración de las células puede ser autóloga o heteróloga. Por ejemplo, se pueden obtener células o progenitores inmunosensibles de un sujeto y administrarlas al mismo sujeto o a un sujeto diferente compatible. Las células inmunosensibles obtenidas de sangre periférica o su progenie (por ejemplo, obtenidas *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro*) se pueden administrar mediante inyección localizada, incluida la administración por catéter, inyección sistémica, inyección localizada, inyección intravenosa o administración parenteral. Cuando se administra una composición terapéutica (por ejemplo, una composición farmacéutica que contiene una célula inmunosensible modificada genéticamente), generalmente se formulará en forma de dosis unitaria inyectable (solución, suspensión, emulsión).

Las formulaciones incluyen aquellas para administración oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual o por supositorio. En algunas realizaciones, las poblaciones de células se administran por vía parenteral. El término "parenteral", tal como se usa en el presente documento, incluye la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, rectal, vaginal, intracraneal, intratorácica e intraperitoneal. En algunas realizaciones, las poblaciones de células se administran a un sujeto mediante administración sistémica periférica por inyección intravenosa, intraperitoneal o subcutánea.

Las composiciones en algunas realizaciones se proporcionan como preparaciones líquidas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas isotónicas, suspensiones, emulsiones, dispersiones o composiciones viscosas, que, en algunos aspectos, pueden tamponarse a un pH seleccionado. Las preparaciones líquidas son normalmente más fáciles de preparar que los geles, otras composiciones viscosas y composiciones sólidas. De forma adicional, las composiciones líquidas son algo más cómodas de administrar, especialmente por inyección. Las composiciones viscosas, por otro lado, se pueden formular dentro del intervalo de viscosidad apropiado para proporcionar períodos de contacto más largos con tejidos específicos. Las composiciones líquidas o viscosas pueden comprender vehículos, que pueden ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, polioi (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido) y mezclas adecuadas de los mismos.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando la molécula de unión en un disolvente, tal como en mezcla con un vehículo adecuado, diluyente o excipiente tal como agua esterilizada, solución salina fisiológica, glucosa, dextrosa o similares. Las composiciones también se pueden liofilizar. Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares tales como humectantes, agentes dispersantes o emulsionantes (por ejemplo, metilcelulosa), agentes tamponadores del pH, aditivos gelificantes o potenciadores de viscosidad, conservantes, agentes aromatizantes, colores, y similares, dependiendo de la vía de administración y la preparación deseada. En algunos aspectos, se pueden consultar los textos convencionales para preparar preparaciones adecuadas.

Se pueden añadir diversos aditivos que mejoran la estabilidad y esterilidad de las composiciones, incluidos los conservantes antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y tampones. Se puede asegurar la prevención de la acción de microorganismos mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir por la inclusión de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el anticuerpo, teniendo dichas matrices una forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas.

Las formulaciones que se van a usar para la administración *in vivo* son, generalmente, estériles. Puede lograrse fácilmente la esterilidad, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de esterilización por filtración.

B. Métodos y usos terapéuticos y profilácticos

También se desvelan métodos de administración y usos, tales como los usos terapéuticos y profilácticos, de las moléculas de unión a ROR1, incluidos los anticuerpos anti-ROR1, por ejemplo, fragmentos de anticuerpos y proteínas que contienen los mismos, tales como los receptores quiméricos, y/o células manipuladas que expresan los receptores recombinantes. Dichos métodos y usos incluyen métodos y usos terapéuticos, por ejemplo, que implica la administración de las moléculas, células, o composiciones que contengan las mismas, a un sujeto que tiene una enfermedad, afección o trastorno que expresa o está asociado con la expresión de ROR1, y/o en el que las células o tejidos se expresan, por ejemplo, expresan de manera específica, ROR1. En algunos aspectos de la divulgación, la molécula, célula y/o composición se administra en una cantidad eficaz para efectuar el tratamiento de la enfermedad o trastorno. Los usos incluyen usos de las moléculas de unión, los CAR, anticuerpos y células en dichos métodos y tratamientos, y en la preparación de un medicamento para llevar a cabo dichos métodos terapéuticos. En algunos aspectos de la divulgación, los métodos se llevan a cabo mediante la administración de los anticuerpos o células, o composiciones que los comprenden, al sujeto que tiene, que está teniendo o que se sospecha que tiene la enfermedad o afección. En algunos aspectos de la divulgación, los métodos de ese modo tratan la enfermedad o afección o trastorno en el sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" (y variaciones gramaticales del mismo tales como "tratar" o

"que trata") se refiere a la mejora o reducción completa o parcial de una enfermedad o afección o trastorno, o un síntoma, efecto o resultado adverso, o fenotipo asociado con el mismo. Los efectos deseables del tratamiento incluyen, pero sin limitación, prevenir la aparición o recidiva de la enfermedad, el alivio de los síntomas, la disminución de cualesquiera consecuencias patológicas directas o indirectas de la enfermedad, prevenir la metástasis, disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad, mejora o paliación de la patología y remisión o pronóstico mejorado. Los términos no implican la curación completa de una enfermedad o la eliminación completa de cualquier síntoma o efecto(s) en todos los síntomas o resultados.

Tal como se usa en el presente documento, "retrasar el desarrollo de una enfermedad" significa diferir, impedir, ralentizar, retardar, estabilizar, suprimir y/o posponer el desarrollo de la enfermedad (como el cáncer). Este retraso puede ser de diferentes periodos de tiempo, dependiendo de los antecedentes de la enfermedad y/o del individuo que se trate. Como es evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, incluir la prevención, en el sentido de que el individuo no desarrolla la enfermedad. Por ejemplo, un cáncer en estadio avanzado, tal como el desarrollo de metástasis, puede retrasarse.

"Prevenir", tal como se usa en el presente documento, incluye proporcionar profilaxis con respecto a la aparición o recurrencia de una enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no ha sido diagnosticado con la enfermedad. En algunos aspectos de la divulgación, las moléculas y composiciones proporcionadas se usan para retrasar el desarrollo de una enfermedad o para frenar la progresión de una enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, "suprimir" una función o actividad es reducir la función o actividad en comparación con las mismas condiciones, excepto por una condición o parámetro de interés, o alternativamente, en comparación con otra condición. Por ejemplo, un anticuerpo o composición o célula que suprime el crecimiento tumoral reduce la tasa de crecimiento del tumor en comparación con la tasa de crecimiento del tumor en ausencia del anticuerpo o composición o célula.

Una "cantidad eficaz" de un agente, por ejemplo, una formulación farmacéutica, molécula de unión, anticuerpo, o células, o composición, en el contexto de la administración, se refiere a una cantidad eficaz, a las dosis/cantidades y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr un resultado deseado, tal como un resultado terapéutico o profiláctico.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente, por ejemplo, una formulación farmacéutica, anticuerpo o células, se refiere a una cantidad eficaz, a las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr un resultado terapéutico deseado, tal como para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno y/o efecto farmacocinético o farmacodinámico del tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo, el peso del sujeto y las poblaciones de células administradas. En algunos aspectos de la divulgación, los métodos implican administrar las moléculas, células y/o composiciones en cantidades eficaces, por ejemplo, cantidades terapéuticamente eficaces.

Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz, a las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Generalmente, pero no necesariamente, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

Tal como se usa en el presente documento, un "sujeto" es un mamífero, tal como un ser humano u otro animal, y normalmente es un ser humano.

Entre las enfermedades que se van a tratar se encuentra cualquier enfermedad o afección asociada a ROR1 o enfermedad o afección en la que se expresa específicamente ROR1. En determinadas enfermedades y afecciones, ROR1 se expresa en células malignas y cánceres. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es un cáncer que expresa ROR1. Entre las enfermedades o afecciones asociadas con ROR1 que se pueden tratar se incluyen, pero sin limitación, leucemia de linfocitos B, linfoma, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (LLC), LMA, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), linfoma de Burkett, linfoma de células del manto (MCL), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), neuroblastoma, carcinoma de células renales, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de células escamosas epiteliales, melanoma, mieloma, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de cuello del útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de testículos, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer suprarrenal y cáncer de cabeza y cuello.

En algunas enseñanzas, los métodos pueden identificar a un sujeto que tiene, se sospecha que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado a ROR1. Por lo tanto, se enseñan métodos para identificar sujetos con enfermedades o trastornos asociados con una expresión elevada de ROR1 y seleccionarlos para el tratamiento con una molécula de unión a ROR1 proporcionada, incluyendo cualquiera de los anticuerpos anti-ROR1, por ejemplo, fragmentos de anticuerpos y proteínas que contienen los mismos, tales como los receptores quiméricos, y/o células manipuladas que expresan los receptores recombinantes.

Por ejemplo, un sujeto puede ser examinado para detectar la presencia de una enfermedad o trastorno asociado con una expresión elevada de ROR1, tal como un cáncer que expresa ROR1. En algunos aspectos de la divulgación, los métodos incluyen el cribado o la detección de la presencia de una enfermedad asociada a ROR1, por ejemplo, un tumor. Por lo tanto, en algunos aspectos, se puede obtener una muestra de un paciente sospechoso de tener una enfermedad o trastorno asociado con una expresión elevada de ROR1 y analizar el nivel de expresión de ROR1. En algunos aspectos, un sujeto que da positivo para una enfermedad o trastorno asociado a ROR1 se puede seleccionar para el tratamiento mediante los presentes métodos, y se le puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de ROR1, CAR que expresa ROR1, células que contienen un CAR o una composición farmacéutica del mismo tal como se describe en el presente documento. En algunos aspectos de la divulgación, los métodos se pueden utilizar para controlar el tamaño o la densidad de un tejido que expresa ROR1, por ejemplo, tumor, con el tiempo, por ejemplo, antes, durante o después del tratamiento con los métodos.

En algunas enseñanzas, el sujeto tiene una enfermedad persistente o recidivante, por ejemplo, después del tratamiento con otro anticuerpo específico de ROR1 y/o células que expresan un receptor quimérico dirigido a ROR1 y/u otra terapia, incluida la quimioterapia, radiación y/o trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), por ejemplo, TCMH alogénico. En algunas enseñanzas, la administración trata eficazmente al sujeto a pesar de que el sujeto se ha vuelto resistente a otra terapia dirigida a ROR1. En algunas enseñanzas, el sujeto no ha recaído, pero se determina que está en riesgo de recaída, como con alto riesgo de recaída y, por lo tanto, el compuesto o composición se administra de forma profiláctica, por ejemplo, para reducir la probabilidad de recaída o prevenirla.

En algunas enseñanzas, el tratamiento no induce una respuesta inmunitaria por parte del sujeto a la terapia y/o no induce tal respuesta en un grado que impida el tratamiento eficaz de la enfermedad o afección. En algunos aspectos de la divulgación, el grado de inmunogenicidad y/o respuesta de injerto contra huésped es menor que el observado con un tratamiento diferente pero comparable. Por ejemplo, en el caso de la terapia celular adoptiva utilizando células que expresan CAR, incluidos los anticuerpos anti-ROR1 proporcionados, el grado de inmunogenicidad en algunas realizaciones se reduce en comparación con los CAR que incluyen un anticuerpo diferente que se une a un anticuerpo similar, por ejemplo, epítipo superpuesto y/o que compite por unirse a ROR1 con el anticuerpo proporcionado, tal como un anticuerpo de ratón o conejo o humanizado.

En algunas enseñanzas, los métodos incluyen la terapia celular adoptiva, por lo que se administran a sujetos células modificadas genéticamente que expresan los receptores que contienen anti-ROR1 proporcionados (por ejemplo, CAR dirigidos a ROR1). Dicha administración puede promover la activación de las células (por ejemplo, activación de linfocitos T) de una manera dirigida a ROR1, de tal manera que las células de la enfermedad o trastorno se dirijan a la destrucción.

Por lo tanto, los métodos y usos enseñados incluyen métodos y usos para la terapia celular adoptiva. En algunas enseñanzas, los métodos incluyen la administración de las células o una composición que contiene las células a un sujeto, tejido o células, tal como uno que tiene, está en riesgo o sospecha de tener la enfermedad, afección o trastorno. En algunas enseñanzas, las células, poblaciones, y las composiciones se administran a un sujeto que tiene la enfermedad o afección particular que se va a tratar, por ejemplo, mediante terapia celular adoptiva, como la terapia adoptiva de linfocitos T. En algunas enseñanzas, las células o composiciones se administran al sujeto, tal como un sujeto que tiene o está en riesgo de tener la enfermedad o afección. En algunas enseñanzas, los métodos de ese modo tratan, por ejemplo, reduce uno o más síntomas de una enfermedad o afección, tal como reduciendo la carga tumoral en un cáncer que expresa ROR1.

Los métodos para la administración de células para terapia celular adoptiva son conocidos y se pueden usar en relación con los métodos y composiciones desvelados. Por ejemplo, se describen los métodos de terapia adoptiva de linfocitos T, por ejemplo, en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2003/0170238 de Gruenberg et al; la Patente de Estados Unidos N.º 4.690.915 de Rosenberg; Rosenberg (2011) *Nat Rev Clin Oncol*. 8(10):577-85). Véase, por ejemplo, Themeli *et al.* (2013) *Nat Biotechnol*. 31(10): 928-933; Tsukahara *et al.* (2013) *Biochem Biophys Res Commun* 438(1): 84-9; Davila *et al.* (2013) *PLoS ONE* 8(4): e61338.

En algunas enseñanzas, la terapia celular, por ejemplo, terapia celular adoptiva, por ejemplo, terapia adoptiva de linfocitos T, se realiza mediante transferencia autóloga, en la que las células se aíslan y/o se preparan de otro modo a partir del sujeto que va a recibir la terapia celular, o de una muestra obtenida de dicho sujeto. Por lo tanto, en algunas enseñanzas, las células se obtienen de un sujeto, por ejemplo, paciente, que necesita un tratamiento y las células, después del aislamiento y el procesamiento se administran al mismo sujeto.

En algunas enseñanzas, la terapia celular, por ejemplo, terapia celular adoptiva, por ejemplo, terapia adoptiva de linfocitos T, se lleva a cabo mediante transferencia alogénica, en la que las células se aíslan y/o preparan de otro modo a partir de un sujeto que no sea un sujeto que va a recibir o que finalmente recibe la terapia celular, por ejemplo, un primer sujeto. En tales enseñanzas, las células luego se administran a un sujeto diferente, por ejemplo, un segundo sujeto, de la misma especie. El primer y segundo sujetos pueden ser genéticamente idénticos. En algunas enseñanzas, los sujetos primero y segundo son genéticamente similares. En algunas enseñanzas, el segundo sujeto expresa la misma clase o supertipo de HLA que el primer sujeto.

En algunas enseñanzas, el sujeto, al que se le administran las células, poblaciones celulares o composiciones es un primate, tal como un ser humano. En algunas enseñanzas, el primate es un mono o un simio. El sujeto puede ser hombre o mujer y puede tener cualquier edad adecuada, incluido un sujeto bebé, juvenil, adolescente, adulto y geriátrico. En algunas enseñanzas, el sujeto es un mamífero no primate, tal como un roedor. En algunos ejemplos, el paciente o sujeto es un modelo animal validado para la enfermedad, terapia celular adoptiva y/o para evaluar resultados tóxicos tales como el síndrome de liberación de citocinas (CRS).

Las moléculas de unión a ROR1 definidas por las reivindicaciones adjuntas, tales como anticuerpos y receptores quiméricos que contienen los anticuerpos y células que expresan los mismos, se pueden administrar por cualquier medio adecuado, por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyecciones intravenosas o subcutáneas, inyección intraocular, inyección periocular, inyección subretiniana, inyección intravítrea, inyección transeptal, inyección subescleral, inyección intracoroidea, inyección intracameral, inyección subconjuntiva, inyección de sub-Tenon, inyección retrobulbar, inyección peribulbar o administración yuxtapalpebral posterior. En algunas realizaciones, se administran por vía parenteral, intrapulmonar e intranasal y, si se desea para un tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intracraneal, intratorácica o subcutánea. La dosificación y la administración pueden depender en parte de si la administración es breve o crónica. Diversas pautas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, administraciones únicas o múltiples en diversos puntos de tiempo, administración de bolo e infusión de pulsos.

Para la prevención o el tratamiento de la enfermedad, la dosis adecuada de la molécula o célula de unión puede depender del tipo de enfermedad que se va a tratar, del tipo de molécula de unión, de la gravedad y del trascurso de la enfermedad, de si la molécula de unión se administra con fines preventivos o terapéuticos, de la terapia previa, del historial clínico del paciente y de la respuesta a la molécula de unión y del criterio del médico tratante. En algunas realizaciones, las composiciones, moléculas y células se administran adecuadamente al paciente de una vez o durante una serie de tratamientos.

Dependiendo del tipo y de la gravedad de la enfermedad, las dosis de anticuerpos pueden incluir aproximadamente de 1 µg/kg a 15 mg/kg (por ejemplo, 0,1 mg/kg-10 mg/kg), aproximadamente de 1 µg/kg a 100 mg/kg o más, aproximadamente de 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, 0,5 mg/kg, 2,0 mg/kg, 4,0 mg/kg o 10 mg/kg. Se pueden administrar varias dosis de forma intermitente, por ejemplo, cada semana o cada tres semanas. Se puede administrar una dosis de carga inicial superior, seguida de una o más dosis inferiores.

En ciertas enseñanzas, en el contexto de células modificadas genéticamente que contienen las moléculas de unión, a un sujeto se le administra el intervalo de aproximadamente un millón a aproximadamente 100 mil millones de células y/o esa cantidad de células por kilogramo de peso corporal, tales como, por ejemplo, de 1 millón a aproximadamente 50 mil millones de células (por ejemplo, aproximadamente 5 millones de células, aproximadamente 25 millones de células, aproximadamente 500 millones de células, aproximadamente mil millones de células, aproximadamente 5 mil millones de células, aproximadamente 20 mil millones de células, aproximadamente 30 mil millones de células, aproximadamente 40 mil millones de células o un intervalo definido por dos de los valores anteriores), tal como alrededor de 10 millones a alrededor de 100 mil millones de células (por ejemplo, alrededor de 20 millones de células, aproximadamente 30 millones de células, aproximadamente 40 millones de células, aproximadamente 60 millones de células, aproximadamente 70 millones de células, aproximadamente 80 millones de células, aproximadamente 90 millones de células, aproximadamente 10 mil millones de células, aproximadamente 25 mil millones de células, aproximadamente 50 mil millones de células, aproximadamente 75 mil millones de células, aproximadamente 90 mil millones de células, o un intervalo definido por dos de los valores anteriores) y, en algunos casos, aproximadamente 100 millones de células y aproximadamente 50 mil millones de células (por ejemplo, aproximadamente 120 millones de células, aproximadamente 250 millones de células, aproximadamente 350 millones de células, aproximadamente 450 millones de células, aproximadamente 650 millones de células, aproximadamente 800 millones de células, aproximadamente 900 millones de células, aproximadamente 3 mil millones de células, aproximadamente 30 mil millones de células, aproximadamente 45 mil millones de células) o cualquier valor entre estos intervalos y/o por kilogramo de peso corporal. De nuevo, las dosis pueden variar dependiendo de los atributos particulares de la enfermedad o trastorno y/o del paciente y/u otros tratamientos.

En algunas enseñanzas, las células o los anticuerpos se administran como parte de un tratamiento combinado, tal como de manera simultánea o de manera secuencial con, en cualquier orden, otra intervención terapéutica, tal como otro anticuerpo o célula o receptor o agente modificado genéticamente, tal como un agente citotóxico o terapéutico.

Las células o los anticuerpos se pueden coadministrar con uno o más agentes terapéuticos adicionales o en conexión con otra intervención terapéutica, bien de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. En algunos contextos, las células se coadministran con otra terapia lo suficientemente cercana en el tiempo como para que las poblaciones de células mejoren el efecto de uno o más agentes terapéuticos adicionales, o viceversa. En algunas enseñanzas, las células o los anticuerpos se administran antes que uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas enseñanzas, las células o anticuerpos se administran después al uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Una vez que las células se administran a un mamífero (por ejemplo, a un ser humano), la actividad biológica de las poblaciones de células manipuladas y/o anticuerpos en algunos aspectos se mide mediante cualquiera de varios

métodos conocidos. Los parámetros a evaluar incluyen la unión específica de un linfocito T natural o modificado genéticamente u otra célula inmunitaria al antígeno, *in vivo*, por ejemplo, por obtención de imágenes, o *ex vivo*, por ejemplo, por ELISA o citometría de flujo. La capacidad de las células modificadas genéticamente para destruir las células diana se puede medir utilizando cualquier método adecuado conocido en la técnica, tal como los ensayos de citotoxicidad descritos en, por ejemplo, Kochenderfer *et al.*, J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009) y Herman *et al.* J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004). En ciertas enseñanzas, la actividad biológica de las células también se puede medir analizando la expresión y/o secreción de ciertas citocinas, tales como CD 107a, IFN γ , IL-2 y TNF. En algunas enseñanzas, la actividad biológica se mide evaluando el resultado clínico, tal como la reducción de la carga o carga tumoral.

En ciertas enseñanzas, las células modificadas genéticamente se modifican de diversas formas, de manera que se incrementa su eficacia terapéutica o profiláctica. Por ejemplo, el CAR o TCR modificado genéticamente expresado por la población en algunas realizaciones se conjuga directa o indirectamente a través de un enlazador con un resto de direccionamiento. La práctica de conjugar compuestos, por ejemplo, el CAR o TCR, con restos de direccionamiento es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, Wadwa *et al.*, J. Drug Targeting 3: 1 1 1 (1995), y la Patente de Estados Unidos 5.087.616.

C. Métodos de diagnóstico y detección

También se enseñan métodos que implican el uso de las moléculas de unión proporcionadas, por ejemplo, anticuerpos, en la detección de ROR1, por ejemplo, en métodos de diagnóstico y/o pronóstico en asociación con una enfermedad o afección que expresa ROR1. Los métodos pueden incluir incubar una muestra biológica con el anticuerpo y/o administrar el anticuerpo a un sujeto. Una muestra biológica puede incluir una célula o tejido, tal como tejido tumoral o canceroso. En determinados aspectos de la divulgación, el contacto se realiza en condiciones permisivas para la unión del anticuerpo anti-ROR1 a ROR1 y para detectar si se forma un complejo entre el anticuerpo anti-ROR1 y ROR1. Dicho método puede ser un método *in vitro* o *in vivo*. En un aspecto de la divulgación, se usa un anticuerpo anti-ROR1 para seleccionar sujetos elegibles para la terapia con un anticuerpo anti-ROR1 o receptor de antígeno modificado genéticamente, por ejemplo, donde ROR1 es un biomarcador para la selección de pacientes.

En algunos aspectos de la divulgación, una muestra, tal como una célula, muestra de tejido, lisado, composición, u otra muestra obtenida de los mismos se pone en contacto con el anticuerpo anti-ROR1 y se determina o detecta la unión o formación de un complejo entre el anticuerpo y la muestra (por ejemplo, ROR1 en la muestra). Cuando se demuestra o detecta la unión en la muestra de prueba en comparación con una célula de referencia del mismo tipo de tejido, puede indicar la presencia de una enfermedad o afección asociada. En algunos aspectos de la divulgación, la muestra es de tejidos humanos.

Se pueden usar diversos métodos conocidos en la técnica para detectar la unión de anticuerpo-antígeno específico. Los inmunoensayos a modo de ejemplo incluyen inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA), inmunoensayo de fluorescencia (FIA), inmunoensayo enzimático (EIA), inmunoensayo de inhibición nefelométrica (NIA), ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y radioinmunoensayo (RIA). Un grupo indicador o un grupo de marcaje, puede unirse a los anticuerpos del sujeto y se selecciona para satisfacer las necesidades de diversos usos del método que a menudo están dictados por la disponibilidad de los equipos de ensayo y los procedimientos de inmunoensayo compatibles. Los ejemplos de marcadores incluyen radionucleidos (por ejemplo, ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , ^3H o ^{32}P), enzimas (por ejemplo, fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante, luciferasa o β -galactosidasa), restos o proteínas fluorescentes (por ejemplo, fluoresceína, rodamina, ficoeritrina, GFP o BFP), o restos luminiscentes (por ejemplo, nanopartículas Qdot™ suministradas por Quantum Dot Corporation, Palo Alto, Calif.). Los expertos en la técnica conocen las técnicas generales que se utilizarán para realizar los diversos inmunoensayos mencionados anteriormente.

Para fines de diagnóstico, los anticuerpos se pueden marcar con un resto detectable que incluye, pero sin limitación, radioisótopos, marcadores fluorescentes y diversos marcadores enzima-sustrato conocidos en la técnica. Los métodos para conjugar marcadores con un anticuerpo se conocen en la técnica.

En algunas realizaciones, los anticuerpos no necesitan marcarse, y la presencia de los mismos se puede detectar usando un anticuerpo marcado que se une a los anticuerpos.

Los anticuerpos proporcionados en algunas realizaciones se pueden emplear en cualquier método de ensayo conocido, tales como ensayos de unión competitiva, ensayos de tipo sándwich directos e indirectos, y ensayos de inmunoprecipitación. Zola, "Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, págs. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987).

Los anticuerpos y polipéptidos también se pueden usar para ensayos de diagnóstico *in vivo*, tales como obtención de imágenes *in vivo*. Generalmente, el anticuerpo está marcado con un radionúclido (tal como ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I o ^3H) para que las células o el tejido de interés se puedan localizar *in vivo* después de la administración a un sujeto.

El anticuerpo también se puede utilizar como reactivo de tinción en patología, por ejemplo, utilizando técnicas conocidas.

III. Artículos de fabricación

También se desvelan en el presente documento artículos de fabricación que contienen las moléculas de unión proporcionadas, por ejemplo, anticuerpos y CAR y/o células modificadas genéticamente y/o composiciones. Los artículos de fabricación pueden incluir un envase y una etiqueta o prospecto sobre o asociado al envase. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, bolsas de solución IV, etc. Los envases pueden formarse a partir de diversos materiales tales como vidrio o plástico. El envase en algunos aspectos de la divulgación contiene una composición que es, por sí misma o combinada con otra composición, eficaz para tratar, prevenir y/o diagnosticar la afección. En algunos aspectos de la divulgación, el envase tiene un puerto de acceso estéril. Los envases a modo de ejemplo incluyen bolsas de solución intravenosa, viales, incluidos los que tienen tapones que se pueden perforar con una aguja para inyección. La etiqueta o prospecto puede indicar que la composición se utiliza para tratar la enfermedad o afección que expresa o se asocia con ROR1. El artículo de fabricación puede incluir (a) un primer envase con una composición contenida en el mismo, en donde la composición incluye el anticuerpo o receptor de antígeno modificado genéticamente; y (b) un segundo envase con una composición contenida en el mismo, en donde la composición incluye un agente adicional, tal como un agente citotóxico o terapéutico de otro modo. El artículo de fabricación puede incluir además un prospecto que indique que las composiciones se pueden usar para tratar una afección particular. Como alternativa o adicionalmente, el artículo de fabricación puede incluir además otro o el mismo envase que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable. Puede incluir además otros materiales tales como otros tapones, diluyentes, filtros, agujas y/o jeringas.

Tal como se usa en el presente documento, la referencia a una "forma correspondiente" de un anticuerpo significa que cuando se compara una propiedad o actividad de dos anticuerpos, la propiedad se compara utilizando la misma forma del anticuerpo. Por ejemplo, si se establece que un anticuerpo tiene mayor actividad en comparación con la actividad de la forma correspondiente de un primer anticuerpo, eso significa que una forma particular, tal como un scFv de ese anticuerpo, tiene mayor actividad en comparación con la forma scFv del primer anticuerpo.

Las "funciones efectoras" se refieren a aquellas actividades biológicas atribuibles a la región Fc de un anticuerpo, que varían con el isotipo del anticuerpo. Los ejemplos de funciones efectoras de anticuerpo incluyen: unión a C1q y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC); unión al receptor Fc; citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (CCDA); fagocitosis; regulación negativa de los receptores de la superficie celular (por ejemplo, receptor de linfocitos B); y activación de linfocitos B.

La expresión "región Fc" en el presente documento se usa para definir una región C-terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina que contiene al menos una porción de la región constante. La expresión incluye regiones Fc de secuencia nativa y regiones Fc variantes. En una realización, una región Fc de cadena pesada de IgG humana se extiende desde Cys226 o desde Pro230, hasta el extremo carboxilo de la cadena pesada. Sin embargo, la lisina C-terminal (Lys447) de la región Fc puede estar o no presente. A menos que se especifique lo contrario en el presente documento, la numeración de los restos de aminoácidos en la región Fc o en la región constante es de acuerdo con el sistema de numeración de EU, también llamado índice de EU, tal como se describe en Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991.

Las expresiones "anticuerpo de longitud completa", "anticuerpo intacto", y "anticuerpo completo" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a un anticuerpo que tiene una estructura sustancialmente similar a una estructura de anticuerpo natural o que tiene cadenas pesadas que contienen una región Fc como se define en el presente documento.

Un anticuerpo "aislado" es uno que se ha separado de un componente de su ambiente natural. En algunas realizaciones, un anticuerpo se purifica hasta una pureza mayor del 95 % o 99 % determinada mediante, por ejemplo, medios electroforéticos (por ejemplo, SDS-PAGE, isoelectroenfoque (IEF), electroforesis capilar) o cromatográficos (por ejemplo, intercambio iónico o HPLC en fase reversa). Para una revisión de los métodos para la evaluación de la pureza de anticuerpos, véase, por ejemplo, Flatman *et al.*, J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007).

Un ácido nucleico "aislado" se refiere a una molécula de ácido nucleico que se ha separado de un componente de su ambiente natural. Un ácido nucleico aislado incluye una molécula de ácido nucleico contenida en células que normalmente contienen la molécula de ácido nucleico, pero la molécula de ácido nucleico está presente de manera extracromosómica o en una ubicación cromosómica que es diferente de su ubicación cromosómica natural.

Un "ácido nucleico aislado que codifica un anticuerpo anti-ROR1" se refiere a una o más moléculas de ácido nucleico que codifican cadenas pesadas y ligeras de anticuerpo (o fragmentos de las mismas), incluyendo dichas moléculas de ácido nucleico en un solo vector o vectores separados y dichas moléculas de ácido nucleico presentes en una o más ubicaciones de una célula hospedadora.

Las expresiones "célula hospedadora", "línea celular hospedadora", y "cultivo de células hospedadoras" se usan indistintamente y se refiere a células en las que se ha introducido ácido nucleico exógeno, incluyendo la descendencia de dichas células. Las células hospedadoras incluyen "transformantes" y "células transformadas", que incluyen a la

célula primaria transformada y a la descendencia procedente de esta, independientemente del número de pases. La descendencia puede no ser completamente idéntica en el contenido de ácido nucleico a una célula progenitora, pero puede contener mutaciones. Se incluye en el presente documento la descendencia mutante que tiene la misma función o actividad biológica detectada sistemáticamente o seleccionada en la célula transformada originalmente.

5 Tal como se usa en el presente documento, "porcentaje (%) de identidad de secuencia de aminoácidos" y "porcentaje de identidad" cuando se usan con respecto a una secuencia de aminoácidos (secuencia de polipéptido de referencia) se definen como el porcentaje de restos de aminoácidos en una secuencia candidata (por ejemplo, el anticuerpo o el fragmento del sujeto) que son idénticos a los restos de aminoácidos en la secuencia polipeptídica de referencia, después de alinear las secuencias e introducir huecos, en caso necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad de secuencia y no considerar cualquier sustitución conservativa como parte de la identidad de secuencia. El alineamiento con el fin de determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos puede lograrse de varias maneras que se encuentran dentro de las capacidades de la técnica, por ejemplo, usando programas informáticos disponibles de manera pública, tales como los programas BLAST, BLAST-2, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Los expertos en la materia pueden determinar los parámetros necesarios para alinear secuencias, incluyendo cualquier algoritmo necesario para lograr una alineación máxima en la totalidad de la longitud de las secuencias que se estén comparando.

20 Una sustitución de aminoácidos puede incluir la sustitución de un aminoácido en un polipéptido por otro aminoácido. En la Tabla 1 se muestran sustituciones ilustrativas. Se pueden introducir sustituciones de aminoácidos en una molécula de unión, por ejemplo, anticuerpo, de interés y se pueden seleccionar los productos para una actividad deseada, por ejemplo, unión a antígeno conservada/mejorada, inmunogenicidad reducida, o CCDA o CDC mejoradas.

25 Los aminoácidos generalmente se pueden agrupar de acuerdo con las siguientes propiedades comunes de la cadena lateral:

- (1) hidrófobos: Norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- (2) hidrófilos neutros: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (3) ácidos: Asp, Glu;
- 30 (4) básicos: His, Lys, Arg;
- (5) restos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro;
- (6) aromáticos: Trp, Tyr, Phe.

35 Las sustituciones de aminoácidos no conservativas implicarán el intercambio de un miembro de una de estas clases por otra clase.

40 El término "vector", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de propagar otro ácido nucleico al que está unida. El término incluye el vector en forma de una estructura de ácido nucleico autorreplicante, así como el vector incorporado en el genoma de una célula hospedadora en la que se ha introducido. Determinados vectores son capaces de dirigir la expresión de ácidos nucleicos a los que están enlazados operativamente. Dichos vectores se citan en el presente documento como "vectores de expresión".

45 El término "prospecto" se usa para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, el uso, la dosificación, la administración, terapia combinada, las contraindicaciones y/o las advertencias en referencia al uso de dichos productos terapéuticos.

50 A menos que se defina de otro modo, se pretende que todos los términos de la técnica, las notaciones y otros términos o terminología técnicos y científicos utilizados en el presente documento tengan el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la materia objeto reivindicada. En algunos casos, los términos con significados comúnmente comprendidos se definen en el presente documento con fines de claridad y/o para tener una referencia inmediata, y la inclusión de dichas definiciones en el presente documento no se ha de considerar necesariamente como representativa de una diferencia sustancial frente a lo que se comprende en la técnica.

55 Tal como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una", y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, "un" o "una" significa "al menos uno" o "uno o más". Se entiende que aspectos y variaciones descritas en el presente documento incluyen "que consiste" y/o "que consiste esencialmente en" aspectos y variaciones.

60 A lo largo de la presente divulgación, diversos aspectos del tema reivindicado se presentan en un formato de intervalo. Ha de comprenderse que la descripción en formato de intervalo es meramente por conveniencia y brevedad, y no debe interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la materia objeto reivindicada. Por consiguiente, debe considerarse que la descripción de un intervalo ha divulgado específicamente todos los subintervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor afirmado o que interviene en el intervalo comentado queda englobado dentro de la materia objeto reivindicada. Los

límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y también están englobados dentro de la materia objeto reivindicada, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen alguno o ambos de los límites incluidos también quedan englobados en la materia objeto reivindicada. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, se refiere al intervalo de error habitual para el valor correspondiente, fácilmente conocido por los expertos en este campo técnico. La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro en sí. Por ejemplo, una descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

Tal como se usa en el presente documento, una composición se refiere a cualquier mezcla de dos o más productos, sustancias o compuestos, incluyendo células. Puede ser una solución, una suspensión, líquido, polvo, una pasta, acuoso, no acuoso o cualquier combinación de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, una declaración de que una célula o población de células es "positiva" para un marcador en particular se refiere a la presencia detectable en la célula de un marcador en particular, normalmente un marcador de superficie. Al referirse a un marcador de superficie, el término se refiere a la presencia de expresión superficial detectada por citometría de flujo, por ejemplo, mediante tinción con un anticuerpo que se une específicamente al marcador y detectando dicho anticuerpo, en el que la tinción es detectable por citometría de flujo a un nivel sustancialmente por encima de la tinción detectada llevando a cabo el mismo procedimiento con un control de isotipo coincidente en condiciones por lo demás idénticas y/o en un nivel sustancialmente similar al de la célula que se sabe que es positiva para el marcador y/o en un nivel sustancialmente superior al de una célula que se sabe que es negativa para el marcador.

Tal como se usa en el presente documento, una declaración de que una célula o población de células es "negativa" para un marcador en particular se refiere a la ausencia de presencia sustancial detectable sobre o dentro de la célula de un marcador en particular, normalmente un marcador de superficie. Al referirse a un marcador de superficie, el término se refiere a la ausencia de expresión superficial detectada por citometría de flujo, por ejemplo, mediante tinción con un anticuerpo que se une específicamente al marcador y detectando dicho anticuerpo, en donde la tinción no es detectada por citometría de flujo a un nivel sustancialmente por encima de la tinción detectada llevando a cabo el mismo procedimiento con un control de isotipo emparejado bajo condiciones idénticas por lo demás, y/o en un nivel sustancialmente menor que el de la célula que se sabe que es positiva para el marcador, y/o en un nivel sustancialmente similar en comparación con el de una célula que se sabe que es negativa para el marcador.

Los encabezados de sección usados en el presente documento tienen fines organizativos solamente, y no deben considerarse como limitantes de la materia objeto descrita.

40 **IV. Realizaciones/enseñanzas a modo de ejemplo**

Entre las realizaciones o enseñanzas proporcionadas en el presente documento se encuentran:

1. Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende:

una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174; o
una CDR-H3 contenida dentro de la secuencia variable de cadena pesada (V_H) establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209.

2. Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende al menos un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209.

3. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo de la realización/enseñanza 2, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende al menos un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19.

4. El anticuerpo o el fragmento de la realización 2 o la realización/enseñanza 3, en donde la región V_H comprende una región determinante de la complementariedad de cadena pesada 3 (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 92, 93, 94, 109 o 110.

5. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 2-4, en donde la región V_H

comprende:

5 una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174; o
 o una CDR-H3 contenida dentro de la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209.

10 6. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 2-5, en donde la región V_H comprende:

15 una región determinante de complementariedad de cadena pesada 3 (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174; o
 una CDR-H3 contenida en la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19.

20 7. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 2-6, en donde la región V_H comprende:

una región determinante de la complementariedad de cadena pesada 3 (CDR-H3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35 o 52; o
 una CDR-H3 contenida en la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 10, 13, 15 o 19.

25 8. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 2 o la realización/enseñanza 3, en donde la región V_H comprende una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 72 o una CDR-H3 contenida dentro de la secuencia de V_H establecida en la SEQ ID NO: 85.

30 9. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-8, en donde la región V_H comprende:

una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 95 o 97; y/o
 una región determinante de complementariedad de cadena pesada 2 (CDR-H2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 96 o 98.

35 10. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-9, en donde la región V_H comprende:

40 una región determinante de complementariedad de la cadena pesada 1 (CDR-H1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27, 33, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162 o 163, y/o que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 278 o 279 y/o que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 75, 77, 79, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288 o 289 y/o un CDR-H1 contenida dentro de la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209; y/o

45 una región determinante de complementariedad de la cadena pesada 2 (CDR-H2) que comprende la secuencia de aminoácidos indicada en los SEQ ID NO: 21, 26, 28, 34, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173 o 318 y/o que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302 o 303 y/o que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316 o 317 y/o una CDR-H2 contenida dentro de la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209.

55 11. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-10, en donde la región V_H comprende:

60 una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27 o 33 y/o una CDR-H1 contenida dentro de la secuencia de V_H indicada en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19; y/o
 una región determinante de complementariedad de la cadena pesada 2 (CDR-H2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28 o 34 y/o una CDR-H2 contenida dentro de la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19.

65 12. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-11, en donde la región V_H

comprende:

- 5 una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27 o 33 y/o una CDR-H1 contenida dentro de la secuencia de V_H indicada en los SEQ ID NO: 10, 13, 15 o 19; y/o
- una región determinante de complementariedad de la cadena pesada 2 (CDR-H2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 26, 28 o 34 y/o una CDR-H2 contenida dentro de la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 10, 13, 15 o 19.
- 10 13. Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 y CDR-H3, en el que:
- 15 la CDR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27, 33, 75, 77, 79, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278 o 279; la CDR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28, 34, 80, 81, 82, 83, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303 o 318; y/o
- 20 la CDR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 o 174.
14. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de la realización/enseñanza 11, en el que:
- 25 la CDR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 20, 27 o 33;
la CDR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 21, 26, 28 o 34; y/o
la CDR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 22, 29, 35, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 o 71.
- 30 15. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1, 4-7 y 9-14, en donde la CDR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos VSNEYYYFDY (SEQ ID NO: 29), DFGRWGYFFDY (SEQ ID NO: 52), DFGRWSYYFDY (SEQ ID NO:35) o DSSYDAFDI (SEQ ID NO:22).
16. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-7 y 9-15, que comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 y CDR-H3, en el que:
- 35 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 21 y 22, respectivamente;
la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 26 y 22, respectivamente;
- 40 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente;
la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente; o
la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 52, respectivamente;
- 45 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 45, respectivamente;
la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 68, respectivamente;
- 50 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 64, respectivamente;
la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 66, respectivamente;
- 55 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 que tienen las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 318 y 35, respectivamente;
la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 70, respectivamente;
- 60 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 55, respectivamente;
la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 53, respectivamente;
- 65 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 56, respectivamente;
la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 61, respectivamente;
- la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 59,

respectivamente;
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 171 y 60,
 respectivamente;
 5 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 155, 34 y 35,
 respectivamente;
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 156, 34 y 35,
 respectivamente;
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 162, 170 y 50,
 respectivamente;
 10 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 162, 170 y 51,
 respectivamente;
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 161, 169 y 54,
 respectivamente;
 15 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 159, 167 y 57,
 respectivamente;
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 160, 168 y 58,
 respectivamente;
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 158, 166 y 62,
 respectivamente;
 20 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 158, 166 y 63,
 respectivamente;
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 158, 166 y 65,
 respectivamente;
 25 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 157, 165 y 67,
 respectivamente;
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 163, 173 y 69,
 respectivamente; o
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 160, 172, 71,
 respectivamente; o
 30 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 160, 172, 174,
 respectivamente.

17. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-7 y 9-16, que comprende una
 35 región variable de cadena pesada (V_H) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena
 pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 y CDR-H3, en el que:

la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 21 y 22,
 respectivamente;
 40 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 26 y 22,
 respectivamente;
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29,
 respectivamente;
 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 35,
 respectivamente; o
 45 la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 52,
 respectivamente.

18. Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende una región variable de cadena
 50 pesada (V_H) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1), una
 CDR-H2 y una CDR-H3, respectivamente, que comprenden las secuencias de aminoácidos de una CDR-H1, una
 CDR-H2, y una CDR-H3 contenida dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ
 ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191,
 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209.

19. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de la realización/enseñanza 18, en donde la CDR-H1, CDR-
 55 H2 y CDR-H3, respectivamente, comprenden las secuencias de aminoácidos de una CDR-H1, una CDR-H2, y una
 CDR-H3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10,
 13, 15, 17 o 19.

20. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-19, en donde la región V_H
 60 comprende una región marco 1 (FR1), una FR2, una FR3 y/o una FR4 que comprende al menos un 90 % de
 identidad de secuencia, respectivamente, con una FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de la secuencia de aminoácidos
 establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186,
 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o
 209.

21. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-20, en donde la región V_H
 65 comprende una región marco 1 (FR1), una FR2, una FR3 y/o una FR4 que comprende al menos un 90 % de
 identidad de secuencia, respectivamente, con una FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de la secuencia de aminoácidos

establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19.

22. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-7 y 9-21, en donde la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209.

23. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-7 y 9-22, en donde la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19.

24. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 23, en donde la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 8 o 10.

25. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-7 y 9-24, en donde la región V_H comprende la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 establecidas en los SEQ ID NO: 20, 26 y 22, respectivamente, y/o la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 19.

26. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-7 y 9-24, en donde la región V_H comprende la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 establecidas en los SEQ ID NO: 33, 34 y 52, respectivamente, y/o la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 10.

27. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-7 y 9-24, en donde la región V_H comprende la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 establecidas en los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente, y/o la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 13.

28. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-7 y 9-24, en donde la región V_H comprende la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 establecidas en los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente, y/o la región V_H comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 15.

29. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-28, en donde el anticuerpo o el fragmento no comprende una región variable de cadena ligera (VL), no comprende una CDR-L1, una CDR-L2 y/o una CDR-L3, y/o es un anticuerpo de dominio único (sdAb) que contiene solo la región V_H.

30. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-29 que es un sdAb que comprende solo la región V_H.

31. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-28, en donde el anticuerpo o el fragmento comprende además una región variable de cadena ligera (VL).

32. El anticuerpo o el fragmento de la realización 31, en donde la región V_L comprende al menos un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248.

33. El anticuerpo o el fragmento de la realización 31 o la realización/enseñanza 32, en donde la región V_L comprende al menos un 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

34. El anticuerpo del fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-33, en donde la región V_L comprende una región 3 determinante de la complementariedad de la cadena ligera (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 99 o 100.

35. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-34, en donde la región V_L comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera 3 (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 232 o 233.

36. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-35, en donde la región V_L comprende una región determinante de complementariedad de la cadena ligera 3 (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48 o 49.

37. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-36, en donde la región V_L comprende una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 101 y/o una región determinante de complementariedad de cadena ligera 2 (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 102.

38. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-38, en donde la región V_L comprende:

una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30, 36, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 217, 216, 218, 219 o 220 y/o un CDR-L1 contenida en la secuencia de V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248; y/o

una región determinante de complementariedad de la cadena ligera 2 (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 24, 31, 37, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230 o 231 y/o una CDR-L2 contenida dentro de la secuencia de V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248.

39. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-38, en donde la región V_L comprende:

una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30 o 36 y/o una CDR-L1 contenida dentro de la secuencia de V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18; y/o

una región determinante de complementariedad de la cadena ligera 2 (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en SEQ ID NO: 24, 31 o 37 y/o una CDR-L2 contenida dentro de la secuencia de VL establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

5 40. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-39, en donde la región VL comprende:

10 una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 23, 30, 36, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 217, 216, 218, 219 o 220;

una región determinante de complementariedad de cadena ligera 2 (CDR-L2) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 24, 31, 37, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230 o 231; y

15 una región determinante de complementariedad de cadena ligera 3 (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 232 o 233.

41. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-40, en donde la región VL comprende:

20 una región determinante de complementariedad de cadena ligera 1 (CDR-L1) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 23, 30 o 36;

una región determinante de complementariedad de cadena ligera 2 (CDR-L2), que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 24, 31 o 37; y

25 una región determinante de complementariedad de cadena ligera 3 (CDR-L3) que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48 o 49.

42. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 36-41, en donde la CDR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 25, 32 o 38.

30 43. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-42, en donde la región VL comprende una CDR-L1, una CDR-L2 y una CDR-L3 seleccionadas de:

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 23, 24 y 25, respectivamente;

35 la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 30, 31 y 32, respectivamente;

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente;

40 la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 216, 227 y 40, respectivamente;

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 218, 229 y 39, respectivamente;

45 la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 219, 230 y 43, respectivamente;

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 220, 231 y 46, respectivamente;

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 210, 221 y 49, respectivamente;

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 210, 221 y 233, respectivamente;

50 la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 211, 222 y 48, respectivamente;

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 212, 223 y 42, respectivamente;

55 la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 214, 225 y 232, respectivamente;

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 215, 226 y 44, respectivamente;

60 la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 217, 228 y 41, respectivamente; o

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 213, 224 y 47, respectivamente.

44. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-43, en donde la región VL comprende una CDR-L1, una CDR-L2 y una CDR-L3 seleccionadas de:

65 la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 23, 24 y 25,

respectivamente;

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 30, 31 y 32, respectivamente; o

la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 que comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente.

45. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-44, en donde la región VL comprende la región determinante de la complementariedad de la cadena ligera 1 (CDR-L1), CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VL establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248.

46. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-45, en donde la región VL comprende la región determinante de la complementariedad de la cadena ligera 1 (CDR-L1), CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente, contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VL establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

47. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-46, en donde la región VL comprende una región marco 1 (FR1), una FR2, una FR3 y/o una FR4 que comprende al menos un 90 % de identidad de secuencia, respectivamente, con la FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

48. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-47, en donde la región VL comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248.

49. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-48, en donde la región VL comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

50. Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende:

las regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada 1, 2 y 3 (CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3), respectivamente, que comprenden las secuencias de aminoácidos de las secuencias de CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VH establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209; y/o

las regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera 1, 2 y 3 (CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3), respectivamente, que comprenden las secuencias de aminoácidos de las secuencias de CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248.

51. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de la realización/enseñanza 50, en el que:

la CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3, respectivamente, comprenden las secuencias de aminoácidos de las secuencias de CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región VH establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19; y/o

la CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, respectivamente, comprenden las secuencias de aminoácidos de las secuencias de CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 contenidas dentro de la secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera (VL) expuesta en la SEQ ID NO: 14, 16 o 18.

52. Un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende:

las regiones VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 19 y 18, respectivamente;

las regiones VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 17 y 18, respectivamente;

las regiones VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 15 y 16, respectivamente; o

las regiones VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente;

las regiones VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 182 y 242 respectivamente;

las regiones VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 182 y 246, respectivamente;

las regiones VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 182 y 247, respectivamente;

las regiones VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 185 y 248, respectivamente;

las regiones VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 186 y 248, respectivamente;

las regiones VH y VL que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad

con los SEQ ID NO: 175 y 234, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 175 y 235, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 176 y 236, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 176 y 237, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 177 y 238, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 179 y 240 respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 180 y 241, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 181 y 241, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 183 y 243 respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 183 y 244 respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 184 y 243, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 184 y 244 respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 183 y 245, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 184 y 245, respectivamente; o
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 178 y 239, respectivamente.

53. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de la realización/enseñanza 52, que comprende:
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 19 y 18, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 17 y 18, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 15 y 16, respectivamente; o
 las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente.

54. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 52 o la realización/enseñanza 53, en el que:
 las regiones V_H y V_L comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 19 y 18, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 17 y 18, respectivamente;
 las regiones V_H y V_L comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 15 y 16 respectivamente;
 o
 las regiones V_H y V_L comprenden las secuencias de aminoácidos de los SEQ ID NO: 13 y 14 respectivamente.

55. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-54, en donde dicho anticuerpo o fragmento se une específicamente a una proteína ROR1.

56. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 55, en donde la proteína ROR1 es una proteína ROR1 humana.

57. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 55, en donde la proteína ROR1 es una proteína ROR1 de ratón.

58. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-57, en el que:

dicho anticuerpo o fragmento tiene una afinidad de unión por una proteína ROR1 con una CE50 que es de aproximadamente 0,1 nM a 100 nM, 0,5 nM a 50 nM o 1 nM a 10 nM; o

dicho anticuerpo o fragmento tiene una afinidad de unión por una proteína ROR1 con una CE50 menor que o menos de aproximadamente 100 nM, menor que o menos de aproximadamente 50 nM, menor que o menos de aproximadamente 10 nM o menor que o menos de aproximadamente 1 nM.

59. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-58, en donde dicho anticuerpo o fragmento tiene una afinidad de unión por una proteína ROR1 humana que es al menos tan alta o sustancialmente tan alta como la afinidad de unión por la proteína ROR1 de la forma correspondiente del anticuerpo anti-ROR1 R12

o el fragmento de unión a antígeno del mismo, que es opcionalmente un fragmento scFv de R12.

60. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-59, en donde dicho anticuerpo o fragmento se une específicamente al mismo epítipo a un epítipo superpuesto de una proteína ROR1 humana como el epítipo unido específicamente por el anticuerpo anti-ROR1 R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que es opcionalmente un fragmento scFv de R12.

61. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-60, en donde dicho anticuerpo o fragmento compite por unirse a una proteína ROR1 humana con el anticuerpo anti-ROR1 R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que es opcionalmente un fragmento scFv de R12.

62. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-61, en donde dicho anticuerpo o fragmento inhibe la unión del anticuerpo anti-ROR1 R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que es opcionalmente un fragmento scFv de R12, a una proteína ROR1 humana en más de o más de aproximadamente el 80 % o más de o más de aproximadamente el 90 %.

63. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-62, en donde el anticuerpo o el fragmento se une a un epítipo superpuesto de una proteína ROR1 humana como el epítipo unido específicamente por el anticuerpo anti-ROR1 R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que es opcionalmente un fragmento scFv de R12 y el anticuerpo o el fragmento se une al ROR1 de ratón.

64. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 55, 56 y 58-63, en donde dicha proteína ROR1 humana comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 103.

65. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 55, 56 y 58-64, que se une a un epítipo dentro de una porción extracelular de la proteína ROR1; y/o se une a un epítipo de dicha proteína ROR1 que comprende restos dentro del dominio fz o el dominio Ig de la proteína ROR1.

66. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de la realización/enseñanza 65, en donde el epítipo comprende un resto dentro del dominio fz de la proteína ROR1 y un resto dentro del dominio Ig de la proteína ROR1.

67. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo de la realización/enseñanza 65 o la realización/enseñanza 66, en donde dicho dominio de Ig comprende los restos 13-118 de la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 103; y/o dicho dominio fz comprende los restos 136-270 de la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:103.

68. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de la realización/enseñanza 65, en donde la porción extracelular comprende los aminoácidos 1-377 del SEQ ID NO: 103.

69. El anticuerpo o el fragmento del mismo de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-56, 58-62 y 64-68, en donde el anticuerpo no se une específicamente a una proteína ROR1 de ratón o no se une específicamente a una proteína que tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 106.

70. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-7 y 9-69, que no comprende las secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 y/o CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 del anticuerpo anti-ROR1, R12 y/o del anticuerpo anti-ROR1 2A2.

71. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-7 y 9-70, que no comprende las secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 y/o CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 que tienen al menos el 90 % de identidad con las secuencias CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3 y/o CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3 del anticuerpo anti-ROR1, R12 y/o del anticuerpo anti-ROR1 2A2.

72. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-71, en donde el anticuerpo o el fragmento es humano.

73. Un anticuerpo humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al mismo epítipo o a un epítipo superpuesto de una proteína ROR1 tal como el epítipo unido específicamente por un anticuerpo de referencia, en donde el anticuerpo de referencia es el anticuerpo o el fragmento del mismo de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-72 o es el anticuerpo anti-ROR1, R12, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento humano las CDR de cadena pesada y ligera que son distintas de las CDR presentes en R12 y/o 2A2.

74. Un anticuerpo humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ROR1 y compite por unirse a ROR1 con un anticuerpo de referencia, en donde el anticuerpo de referencia es el anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-72 o es el anticuerpo anti-ROR1 R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento humano las CDR de cadena pesada y ligera que son distintas de las CDR presentes en R12 y/o 2A2.

75. El anticuerpo humano o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 72-74, en el que:

el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (V_H), dicha región V_H comprende una porción que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento V de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal, una porción con al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento D de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal, y/o una porción que tiene al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento J de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal; y/o el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (V_L), dicha región V_L comprende una porción con

al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento V de cadena kappa o lambda de nucleótidos de la línea germinal, y/o una porción con al menos el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o el 100 % de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento J de cadena kappa o lambda de nucleótidos de la línea germinal humana.

5

76. El anticuerpo humano o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 72-75, en el que:

la CDR-H1 y/o la CDR-H2 comprende una secuencia 100 % idéntica o con no más de un aminoácido de diferencia en comparación con una secuencia de aminoácidos de una CDR-H1 y/o CDR-H2, respectivamente, dentro de una secuencia codificada por un segmento V de cadena pesada humana de nucleótidos de la línea germinal; y/o

10

la CDR-L1 y/o la CDR-L2 comprende una secuencia 100 % idéntica o con no más de un aminoácido de diferencia en comparación con una secuencia de aminoácidos de una CDR-L1 y/o CDR-L2, respectivamente, dentro de una secuencia codificada por un segmento kappa o lambda v humano de nucleótidos de la línea germinal.

15

77. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-76, en donde el anticuerpo o el fragmento es recombinante.

20

78. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-77, que es monoclonal.

79. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-78 que es un fragmento de unión a antígeno.

80. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-79, que es un fragmento de cadena simple.

25

81. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-80, que es un fragmento que comprende las regiones V_H y V_L del anticuerpo unidas por un enlazador flexible.

82. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 80 o la realización 81, en donde el fragmento comprende un scFv.

30

83. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 82, en donde el scFv comprende un enlazador que comprende la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 91.

84. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 82 o la realización/enseñanza 83, donde el scFv comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268, o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268.

35

85. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 82-84, en donde el scFv comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12, o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12.

40

86. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 82-85, en donde el scFv comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12.

87. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-86, en donde el anticuerpo o el fragmento comprende la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 19 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 18, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 12.

45

88. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-86, en donde el anticuerpo o el fragmento comprende la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 13 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 14, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6.

89. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-86, en donde el anticuerpo o el fragmento comprende la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 15 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 16, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 4.

50

90. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 31-86, en donde el anticuerpo o el fragmento comprende la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 17 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 18, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2.

55

91. Una proteína de la superficie celular de cadena simple, que comprende el anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-90.

92. Una proteína de superficie celular de cadena simple que comprende la secuencia de scFv de los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268 o que comprenden la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17, 19, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 o 209.

60

93. La proteína de superficie celular de cadena simple de la realización/enseñanza 92, que comprende la secuencia de scFv de los SEQ ID NO: 2, 4, 6 o 12 o que comprende la secuencia de V_H establecida en los SEQ ID NO: 8, 10, 13, 15, 17 o 19.

65

94. El anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-90, que comprende además al menos una parte de una región constante de inmunoglobulina.

95. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 94, que comprende además un espaciador establecido en la SEQ ID NO:108.
96. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 94, en donde al menos una parte de una región constante de inmunoglobulina comprende una región Fc.
- 5 97. El anticuerpo o el fragmento de la realización/enseñanza 96, en donde la región Fc es una región Fc de una IgG humana.
98. Un conjugado, que comprende el anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-97 y una molécula o resto heterólogo.
99. Un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende una porción extracelular que comprende el anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-97 y un dominio de señalización intracelular.
- 10 100. El receptor de antígeno quimérico de la realización/enseñanza 99, en donde el anticuerpo o el fragmento comprende un VH sdAb, un scFv y el dominio de señalización intracelular comprende un ITAM
101. El receptor de antígeno quimérico de la realización/enseñanza 99 o 100, en donde el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización de una cadena zeta de una cadena CD3-zeta (CD3ζ).
- 15 102. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 99-101, que comprende además un dominio transmembrana que une el dominio extracelular y el dominio de señalización intracelular.
103. El receptor de antígeno quimérico de la realización/enseñanza 102, en donde el dominio transmembrana comprende una porción transmembrana de CD28.
- 20 104. El receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 99-103, que comprende además un dominio de señalización intracelular de una molécula coestimuladora de linfocitos T.
105. El receptor de antígeno quimérico de la realización/enseñanza 104, en donde la molécula coestimuladora de linfocitos T se selecciona del grupo que consiste en CD28 y 41BB.
106. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo o el fragmento del mismo de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-97, el conjugado de la realización/enseñanza 98 o el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 99-105.
- 25 107. Una célula modificada genéticamente que expresa un receptor que comprende el anticuerpo o el fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-97, el conjugado de la realización/enseñanza 98 o el receptor de antígeno quimérico de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 99-105.
- 30 108. La célula modificada genéticamente de la realización/enseñanza 107, que es un linfocito T.
109. Una composición que comprende el anticuerpo o un fragmento del mismo de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-97, el conjugado de la realización/enseñanza 98, el CAR de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 99-105, o la célula de la realización/enseñanza 107 o 108.
- 35 110. La composición de la realización/enseñanza 109, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
111. Un método de tratamiento, que comprende administrar la composición de la realización/enseñanza 109 o la realización/enseñanza 110 a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado con ROR1.
112. Un método de tratamiento, que comprende administrar un anticuerpo o un fragmento de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 1-97, el conjugado de la realización/enseñanza 98, un CAR de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 99-103 o la célula de la realización/enseñanza 107 o 108 a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado con ROR1.
- 40 113. Un método de tratamiento, que comprende administrar la célula de la realización/enseñanza 107 o la realización/enseñanza 108 a un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado con ROR1.
114. El método de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 112-113, en donde la enfermedad o el trastorno es un cáncer que expresa ROR1.
- 45 115. El método de cualquiera de las realizaciones/enseñanzas 112-114, en donde el cáncer que expresa ROR1 se selecciona del grupo que consiste en leucemia de linfocitos B, linfoma, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (LLC), LMA, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), linfoma de Burkett, linfoma de células del manto (MCL), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), neuroblastoma, carcinoma de células renales, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de células escamosas epiteliales, melanoma, mieloma, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de cuello del útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de testículos, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer suprarrenal y cáncer de cabeza y cuello.
- 50 116. Una composición de la realización/enseñanza 109 o la realización/enseñanza 110 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con ROR1.
117. Uso de una composición de la realización/enseñanza 109 o realización/enseñanza 110 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con ROR1.
118. La composición para el uso de la realización/enseñanza 116 o el uso de la realización/enseñanza 117, en donde la enfermedad o el trastorno es un cáncer que expresa ROR1.
- 60 119. La composición para el uso o el uso de la realización/enseñanza 118, en donde el cáncer que expresa ROR1 se selecciona del grupo que consiste en leucemia de linfocitos B, linfoma, leucemia linfocítica crónica de linfocitos B (LLC), LMA, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), linfoma de Burkett, linfoma de células del manto (MCL), cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), neuroblastoma, carcinoma de células renales, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de células escamosas epiteliales, melanoma, mieloma, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de cuello del útero, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer de testículos, cáncer de
- 65

tiroides, cáncer de útero, cáncer suprarrenal y cáncer de cabeza y cuello.

V. Ejemplos

5 Los ejemplos siguientes se incluyen con fines ilustrativos únicamente y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Generación y evaluación de anticuerpos anti-ROR1 (VH)

10 Los anticuerpos anti-ROR1 a modo de ejemplo, las cadenas pesadas variables (VH) que se unen específicamente a ROR1, incluso en ausencia de una cadena ligera variable (VL), se generaron y se evaluaron. Los anticuerpos anti-ROR1 (VH) resultaron de selecciones basadas en la capacidad de unirse específicamente a células que expresan ROR1 y/o competir por la unión con un anticuerpo de referencia anti-ROR1 obtenido de conejo.

15 **1A. Selección de biblioteca, generación de anticuerpos**

Se generaron anticuerpos anti-ROR1 (VH) a modo de ejemplo a través de una serie de etapas de selección llevadas a cabo en bibliotecas de VH de anticuerpos sin exposición previa codificados por ADNdc presentados en un sistema libre de células. Los miembros de una biblioteca de VH se seleccionaron para unirse a células vivas a través de cinco rondas sucesivas, enriqueciendo los miembros que se unen específicamente a células CHOK1, K562 y/o HEK293 transfectadas de manera estable que expresan ROR1, pero no a las células K562 y/o CHOK1 originales que no expresaban ROR1. Para recuperar los aglutinantes de VH, se realizó una selección adicional. En la rama (a), se aplicó decapado de superficie a las 5 rondas de selección para recuperar los aglutinantes de VH de ROR1 que cubren amplios epítopos e intervalos de afinidad. En otra rama (b), después de dos rondas de decapado de superficie, se aplicó la elución competitiva utilizando un anticuerpo anti-ROR1 de conejo, scFv R12 (que tiene la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 84, incluyendo las secuencias de VH y VL del anticuerpo de conejo-humano designado R12), para enriquecer los aglutinantes que compiten con el scFv R12 por unirse a ROR1, tal como el epítipo scFv R12.

Ciertos clones resultantes se secuenciaron usando cebadores directos e inversos para determinar las secuencias de aminoácidos. La Tabla 2A enumera los identificadores de secuencia de la secuencia VH de los clones a modo de ejemplo y las correspondientes CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 en el mismo. La Tabla 2B enumera los identificadores de secuencia correspondientes a secuencias de aminoácidos de CDR-H3 (Kabat) a modo de ejemplo para clones a modo de ejemplo. Una secuencia de VH para el clon V70 se establece en la SEQ ID NO: 8, que tenía secuencias de CDR-H1 y CDR-H2 (Kabat) tal como se establece en los SEQ ID NO: 27 y 28, respectivamente. Una secuencia de VH para el clon V353 se establece en la SEQ ID NO: 10, que tenía secuencias de CDR-H1 y CDR-H2 (Kabat) establecidas en los SEQ ID NO: 33 y 34, respectivamente. La Tabla 2B también enumera una secuencia de CDR-H3 (Kabat) de un anticuerpo R12 de referencia obtenido de conejo (que tiene una secuencia de VH establecida en la SEQ ID NO: 85), un fragmento scFv del cual se usó como control en el presente estudio. El clon V355 tenía un marco de cadena pesada con una secuencia obtenida de una secuencia de VH1; los clones V331 y V345 tenían marcos de cadena pesada con secuencias derivadas de secuencias VH4 humanas. Todos los demás clones (aparte de R12) enumerados en la Tabla 2A y 2B contenían marcos con secuencias obtenidas de secuencias VH3 humanas.

Tabla 2A: Secuencias para clones a modo de ejemplo (SEQ ID NO.)

N.º de clon	Región variable de cadena pesada (VH)		CDR-H (1, 2,3) (Kabat) (Aminoácido)	Marco de cadena pesada obtenido de
	(aminoácido)	(nucleótido)		
V70	8	7	27, 28, 29	VH3
V420	206		162, 170, 50	VH3
V282	203		162, 170, 51	VH3
V353	10	9	33, 34, 52	VH3
V163	193		33, 34, 53	VH3
V355	201		161, 169, 54	VH1
V18	179		33, 34, 35	VH3
V224	192		33, 34, 55	VH3
V95	194		33, 34, 56	VH3
V316	198		159, 167, 57	VH3
V331	199		160, 168, 58	VH4
V357	202		33, 34, 59	VH3

(continuación)

Tabla 2A: Secuencias para clones a modo de ejemplo (SEQ ID NO.)				
N.º de clon	Región variable de cadena pesada (V _H)		CDR-H (1, 2,3) (Kabat) (Aminoácido)	Marco de cadena pesada obtenido de
	(aminoácido)	(nucleótido)		
V397	205		33, 171, 60	V _H 3
V312	197		33, 34, 61	V _H 3
V278	200		158, 166, 62	V _H 3
V86	191		158, 166, 63	V _H 3
V102	195		27, 164, 64	V _H 3
V365	204		158, 166, 65	V _H 3
V181	196		27, 164, 66	V _H 3
V128	188		156, 34, 35	V _H 3
V71	190		157, 165,67	V _H 3
V68	189		27, 164,68	V _H 3
V336	208/209		163, 173, 69/174	V _H 3
V9	187		33, 34, 70	V _H 3
V345	207		160, 172, 71	V _H 4

Tabla 2B:

N.º de clon	Secuencia CDR-H3 (Kabat)	SEQ ID NO:
V70	VSNEYEYFDY	29
V420	VNGGEYFDY	50
V282	VRGSEYFDY	51
V353	DFGRWGYYFDY	52
V163	QGDSSSWYVEVYFDY	53
V355	ITPPDAFDI	54
V18	DFGRWSYFDY	35
V224	TYSSSWYESLLFDY	55
V95	GSGELRFLESYFDY	56
V316	VDSERFLEWYFDY	57
V331	GQIAAHVWGWFDP	58
V357	DMVGAWLVLSYFDY	59
V397	AKGLWFGESYFDY	60
V312	TSRGRFLEWLLFDY	61
V278	ERSRWGDNWFDP	62
V86	VIFGVVNIPDY	63
V102	VGPSWDYFDY	64
V365	GIGYSSSWYEIWFDFY	65
V181	DFEVREAHLSYFDY	66
V128	DFGRWSYFDY	35
V71	VLRSGFLEWNLFDY	67
V68	DFEVRGAHLSYFDY	68
V336	VYGYDYRDFGWDFP	69
V9	GSNERFLEWLNFDY	70
V345	GPLRPQKVLPFQI	71
Anticuerpo de referencia R12 scFv	DSYADDGALFNI	72

1B. Afinidades de unión, competencia con el anticuerpo de referencia

5

Los clones de V_H a modo de ejemplo que se unen a ROR1, generados en el proceso de selección descrito en el Ejemplo 1A, se evaluaron más a fondo. Los clones se purificaron y se titularon, y sus afinidades de unión (CE₅₀) a las

células K562 y CHOK1 que expresan ROR1 se evaluaron por citometría de flujo, con la CE₅₀ del anticuerpo de referencia (R12 scFv) sirviendo como control positivo.

5 También se realizaron ensayos para evaluar la competencia de los clones con el anticuerpo de referencia (R12 scFv), para la unión a células que expresan ROR1. Los clones de V_H se titularon contra Myc-R12 2 nM en células ROR1/K562 y se evaluó la competencia con un anticuerpo secundario anti-Myc-Alexa647, y se determinó la concentración inhibidora semimáxima (CI₅₀) para los respectivos clones.

10 De forma adicional, se calcularon el porcentaje (%) de unión máxima (máx.) a las células que expresan ROR1 y el % de competencia máxima con el anticuerpo de referencia (R12 scFv). Los valores porcentuales de unión máxima y de competencia se calcularon en función de las mesetas pronosticadas (medidas por Prism® usando regresión no lineal de cuatro parámetros), en relación con los valores de unión e inhibición de scFv R12, respectivamente, asignado como 100 % en cada estudio.

15 Los resultados se presentan en la Tabla 2C, que enumera la CE₅₀ media (afinidad de unión), CI₅₀ (competencia), % máximo de unión y el % máximo de valores de competencia, basado en el número indicado de experimentos para diversos clones. Como cabía esperar, en este estudio se confirmó que el anticuerpo de referencia (R12 scFv) se une específicamente a ROR1 y compite consigo mismo. Los resultados demostraron la unión y competencia específicas de ROR1 con el anticuerpo de referencia R12 scFv, en diversos grados para varios clones. Entre los clones generados
20 estaban los que presentaban afinidad similar (CE₅₀) para ROR1 y niveles similares de competencia por la unión a ROR1 con el anticuerpo de referencia.

25 Se probaron dos preparaciones del clon V9 en un único ensayo de competición de scFv R12 y se descubrió que no tenían ninguna actividad de unión competitiva detectable.

Tabla 2C: Resultados de diversos ensayos de unión y competencia

N.º de clon	Afinidad de unión a células que expresan ROR1		Competencia por la unión con R12 scFv	
	CE ₅₀ (nM)	% de unión máxima	CI ₅₀ (nM)	% de competencia máxima
V70	3,1 ± 0,3 (n=7)	92 ± 6	38,2 ± 4,8 (n=8)	92 ± 12
V420	8,0 (n=1)	74	71,5 (n=1)	58
V282	13,1 (n=1)	64	94,3 (n=1)	48
V353	0,7 (n=2)	35 ± 5	.4 (n=2)	62
V163	92,9 (n=1)	122	154,2 (n=1)	58
V355	0,9 (n=1)	54	1,9 ± 0,4 (n=2)	53 ± 8
V18	0,2 ± 0,1 (n=2)	37 ± 12	3,4 ± 0,8 (n=3)	54 ± 6
V224	46,2 (n=1)	74	94,6 ± 56,7	32 ± 17
V95	35,5 ± 2,1 (n=2)	61 ± 14	19,0 ± 2,1 (n=2)	36 ± 7
V316	28,7 (n=1)	78	28,8 ± 4,9 (n=2)	37 ± 14
V331	18,8 (n=1)	70	32,4 (n=1)	31
V357	46,0 (n=1)	22	74,0 (n=1)	44
V397	49,7 (n=1)	18	25,2 (n=1)	18
V312	23,7 (n=1)	29	5,6 (n=1)	19
V278	31,5 (n=1)	22	ND (n=2)	
V86	97,7 ± 62,1 (n=2)		ND (n=2)	
V102	128,9 ± 46,0 (n=2)		ND (n=1)	
V365	>200 (n=1)	8	ND (n=1)	
V181	>200 (n=1)		>200 (n=1)	76
V128	>200 (n=1)		>200 (n=1)	
V71	>200 (n=2)		ND (n=2)	
V68	>200 (n=2)		ND (n=2)	

(continuación)

N.º de clon	Afinidad de unión a células que expresan ROR1		Competencia por la unión con R12 scFv	
	CE ₅₀ (nM)	% de unión máxima	CI ₅₀ (nM)	% de competencia máxima
V336	>200 (n=1)	72	ND (n=1)	
V345	ND (n=1)		ND (n=1)	
Anticuerpo de referencia R12 scFv	0,8 ±0,1 (n=20)	100	3,3 ±0,2 (n=17)	100

ND=No detectado

Ejemplo 2: Generación y evaluación de anticuerpos anti-ROR1 (scFv)

- 5 Se generaron y evaluaron anticuerpos anti-ROR1 a modo de ejemplo (scFv) que se unieron específicamente a ROR1, incluidos aquellos que compitieron por unirse con el anticuerpo de referencia scFv R12.

2A. Selección de biblioteca, generación de anticuerpos

- 10 Se generaron anticuerpos anti-ROR1 scFv a modo de ejemplo a través de diversos enfoques de selección, llevados a cabo en bibliotecas de anticuerpos humanos sin exposición previa codificadas por ADNdc presentados en un sistema libre de células. En algunas estrategias, los miembros de la biblioteca de V_L se emparejaron con anticuerpos de solo V_H específicos de ROR1 generados en el estudio descrito en el Ejemplo 1.

- 15 En un enfoque, se enriqueció una biblioteca de V_H a través de tres rondas sucesivas para miembros que se unieron específicamente a células CHOK1, K562 y/o HEK293 transfectadas de manera estable que expresan ROR1, pero no a células originales negativas para ROR1. Las bibliotecas enriquecidas en V_H se convirtieron en bibliotecas de scFv al mezclarlas con una biblioteca de V_L humana sin exposición previa, en formato V_H-(G4S)₃-V_L. Las bibliotecas scFv barajadas se enriquecieron luego en una cuarta y quinta ronda de selección para la unión específica a células CHOK1 que expresan ROR1 (pero no originales), con elución por decapado superficial. En una sexta ronda, selección negativa enriquecida para miembros que no se unieron a células originales (K562, CHOK1), seguida de selección positiva para unirse a células K562 y/o CHOK1 que expresan ROR1. Los grupos de elución se generaron mediante (a) separación de la superficie o (b) elución competitiva de R12.

- 20
25 En otro enfoque, se llevó a cabo la selección *de novo* enriqueciendo una biblioteca scFv humana sin tratamiento previo para la unión específica de ROR1 con células ROR1-HEK293, ROR1-CHO y ROR1-K562 y no las células originales HEK293, CHO-K1 y K562 en múltiples rondas alternando líneas celulares en cada ronda, seguido de una combinación de separación superficial (R1), elución competitiva con R12 scFv (R2-4) e inmunoprecipitación (R5) para recuperar los aglutinantes de scFv.

- 30 En otro enfoque, los anticuerpos de solo V_H específicos de ROR1 generados en el estudio y descritos en el Ejemplo 1B se emparejaron de forma no covalente con miembros de una biblioteca de V_L humana sin exposición previa (construida a partir del mismo conjunto de donantes que la biblioteca de V_H sin exposición previa) por presentación de ADNdc, seguido de la selección para la unión de ROR1 durante 3 rondas sucesivas con células ROR1-HEK293 y ROR1-CHO. Se utilizaron secuencias de V_L seleccionadas para generar clones de scFv.

- 35 Para los clones de scFv seleccionados en estos diversos enfoques, la unión específica a células K562 que expresan ROR1, en comparación con las células de control que no expresan ROR1, se evaluó mediante citometría de flujo con lisado celular bruto traducido *in vitro* o con sobrenadante producido por bacterias. Se analizaron adicionalmente ciertos clones que mostraban preferencia de unión por ROR1.

- 40 Los clones se secuenciaron utilizando cebadores directos e inversos. Las secuencias de aminoácidos de CDR-H3 (Kabat) a modo de ejemplo para los clones a modo de ejemplo y los identificadores de secuencia respectivos se enumeran en la Tabla 3A. El clon "83B" una variante de desglucosilación del clon 83, se generó mediante la introducción de una sustitución de serina (S) a asparagina (N) en la posición 53 de V_H (Kabat) para eliminar el motivo de N-glicosilación del clon 83. La Tabla 3B enumera los identificadores de secuencia para las secuencias V_H y V_L y las secuencias de CDR-H 1, 2 y 3 a modo de ejemplo (Kabat) y secuencias CDR-L de clones a modo de ejemplo. La Tabla 3A también enumera el segmento v humano de cadena ligera respectivo del que se obtienen las secuencias marco de anticuerpos individuales. Cada anticuerpo de esta tabla incluía una secuencia marco de cadena pesada obtenida de una secuencia de V_H3 humana.

Clon/Anticuerpo	CDR-H3	SEQ ID NO.	CDR-L3	SEQ ID NO:	Marco de cadena ligera obtenido de
83B	DSSYDAFDI	22	QQYESLPYT	25	Vk1
83	DSSYDAFDI	22	QQYESLPYT	25	Vk1
305	VSNEYEYFDY	29	QVWDNDSHRV	40	Vλ3
298	VSNEYEYFDY	29	QVWDDTGDHPV	32	Vλ3
350	VSNEYEYFDY	29	QSYDSSNHV	41	Vλ6
20	DFGRWSYFDY	35	QQLKSRPLS	42	Vk1
16	DFGRWSYFDY	35	QQLNSYPLT	43	Vk1
48	DFGRWSYFDY	35	AAWDDSLSGVV	39	Vλ3
43	DFGRWSYFDY	35	AAWDDSLSGVV	39	Vλ1
366	VSNEYEYFDY	29	AAWDDSLNGYV	44	Vλ1
40	DFGRWSYFDY	35	QSYDGRNLM	45	Vλ6
461	DFEVREAHLSYFDY	46	QVWSSSDHRV	47	Vλ3
65	DFGRWSYFDY	35	KSWDSSGSLYV	48	Vλ3
81	DFGRWSYFDY	35	QVWSSSDHYV	49	Vλ3
7	DFGRWSYFDY	35	QAWDSSTVV	50	Vλ3
Anticuerpo de referencia R12 scFv	DSYADDGALFN	73	GADYIGGYV	74	Rb

N.º de clon	Región variable de cadena pesada (VH) (Aminoácido)	Región variable de cadena ligera (VL) (Aminoácido)	Aminoácido de la secuencia de ScFv (Nucleótido)	CDR-H (1, 2, 3) (Kabat) (Aminoácido)	CDR-L (1, 2, 3) (Kabat) (Aminoácido)	Marco de cadena pesada obtenido de	Marco de cadena ligera obtenido de
83	17	18	2 (1)	20, 21, 22	23, 24, 25	V _H 3	Vk1
83B	19	18	12 (11)	20, 26, 22	23, 24, 25	V _H 3	Vk1
305	182	246	265	27, 28, 29	218, 229, 39	V _H 3	Vλ3
298	15	16	4 (3)	27, 28, 29	30, 31, 32	V _H 3	Vλ3
350	182	242	258	27, 28, 29	216, 227, 40	V _H 3	Vλ6
20	183/184	243/244	259/260/261/262	33, 34, 35	217, 228, 41	V _H 3	Vk1
16	177	238	253	33, 34, 35	212, 223, 42	V _H 3	Vk1
48	13	14	6(5)	33, 34, 35	36, 37, 38	V _H 3	Vλ3
43	183/184	245	263/264	33, 34, 35	36, 37, 38	V _H 3	Vλ1
366	182	247	266	27, 28, 29	219, 230, 43	V _H 3	Vλ1
40	180/181	241	256/257	33, 34, 35	215, 226, 44	V _H 3	Vλ6
461	185/186	248	267/268	27, 164, 45	220, 231, 46	V _H 3	Vλ3
65	178	239	254	155, 34, 35	213, 224, 47	V _H 3	Vλ3
81	176	236/237	251/252	33, 34, 35	211, 222, 48	V _H 3	Vλ3
7	175	234/235	249/250	33, 318, 35	210, 221, 49/233	V _H 3	Vλ3
Anticuerpo de referencia R12 scFv	85	86	84	87, 88, 72	89, 90, 73	Rb	Rb

2B. Afinidades de unión, competencia con el anticuerpo de referencia

- 5 Los clones se purificaron y se titularon, y sus afinidades de unión (CE₅₀) a células K562 y CHOK1 que expresan ROR1 se evaluaron por citometría de flujo. La CE₅₀ para el anticuerpo de referencia scFv R12 en este estudio sirvió como

control positivo.

También se realizaron ensayos para evaluar la competencia (medida como la concentración inhibidora semimáxima (CI₅₀)) de los clones con el anticuerpo de referencia scFv R12 para unirse a células que expresan ROR1, tal como se describe en el Ejemplo 1. El porcentaje (%) máximo de ROR1 y el % máximo de competencia, en comparación con el anticuerpo de referencia scFv R12, se determinaron tal como se describe en el Ejemplo 1.

Los resultados se presentan en la Tabla 3C, que enumera la CE₅₀ media (afinidad de unión), CI₅₀ (competencia), el % máximo de unión y el % máximo de valores de competencia para diversos clones, tal como se determina en una pluralidad de experimentos. Como cabía esperar, se confirmó que el anticuerpo de referencia presentaba unión y competencia específicas de ROR1 consigo mismo en este estudio. Los resultados demostraron diversos grados de afinidades de unión específicas de ROR1 y competencia con el anticuerpo de referencia scFv de R12 entre los diversos clones. Entre los clones ensayados se encontraban aquellos con afinidad de unión a ROR1 similar en comparación con el anticuerpo de referencia y los que competían por la unión con los anticuerpos de referencia en grados similares en comparación con el propio anticuerpo de referencia.

N.º de clon	Afinidad de unión a células que expresan ROR1		Competencia por la unión con R12 scFv	
	CE ₅₀ (nM)	% Máx	CI ₅₀ (nM)	% Máx
83B	6,4 (n=1)	140	15,0 (n=1)	103
83	2,5 ±0,3 (n=2)	70 ±7	11,1 ±3,4 (n=3)	103 ±3
305	5,1 (n=1)	86	62,5 (n=1)	97
298	5,9 (n=1)	96	41,3 (n=1)	88
350	22,9 (n=1)	137	49,1 (n=1)	80
20	2,6 ±1,1 (n=9)	97 ±18	4,7 ±2,2 (n=5)	77 ±7
16	3,7±1,3 (n=6)	91 ±23	4,2 ±1,8 (n=4)	71 ± 8
48	9,2 ±1,9 (n=4)	69 ±24	53,7 ±18,7 (n=3)	55 ±11
43	10,6 ±3,4 (n=4)	66 ±14	56,1 ±28,4	56 ±17
366	10,0 (n=1)	104	53,9 (n=1)	71
40	3,2 ±0,8 (n=4)	81 ±20	22,8 ±11,2 (n=4)	70 ± 11
461	22,8 (n=1)	63	99,8 (n=1)	48
65	18,4 ±11,6 (n=2)		ND (n=3)	
81	>200 (n=2)		no ensayado	
Anticuerpo de referencia R12 scfv	0,8 ±0,1 (n=20)	100	3,3 ±0,2 (n=17)	100

ND=ninguno detectado

Ejemplo 3: Generación de receptores de antígenos quiméricos (CAR) contra ROR1, células modificadas genéticamente que expresan dichos CAR y evaluación de las funciones efectoras de dichas células que expresan CAR

Se generaron varios receptores de antígenos quiméricos (CAR) a modo de ejemplo, con regiones de unión a antígeno que contienen dominios de unión a antígeno anti-ROR1 humanos como se describe en el Ejemplo 1. Específicamente, se generaron moléculas de ácido nucleico que codificaban CAR que contenían dominios de unión a antígeno scFv en el formato VH-VL (Clon 83B, Clon 298 o Clon 48) o un dominio de unión a antígeno solo VH (Clon V70 y Clon V353). Para dominios a modo de ejemplo de unión a antígeno scFv, también se generaron construcciones que codifican un CAR que tiene las mismas secuencias VH y VL, pero presente en la orientación inversa (VL-VH). Se usó como control un CAR que contenía un scFv (R12) anti-ROR1 de conejo (en la orientación VH-VL). Cada CAR contenía además un espaciador solo de bisagra obtenido de Ig, un dominio transmembrana obtenido de CD28 humano, un dominio de señalización intracelular obtenido de 4-1BB humano, un dominio de señalización obtenido de CD3 zeta humano y una secuencia de EGFR truncada (tEGFR) para su uso como marcador de transducción, separada de la secuencia CAR por una secuencia T2A autoescindible.

Se generaron poblaciones primarias de linfocitos T humanos que expresan los diversos CAR. Las moléculas de ácido nucleico que codifican cada CAR se clonaron individualmente en un vector lentivírico, que se utilizó para transducir linfocitos T CD8⁺ en poblaciones aisladas de muestras de PBMC humanas obtenidas de donantes sanos (esencialmente como lo describe Yam *et al.* (2002) Mol. Ther. 5:479; WO2015/095895). Como control, se usó un vector lentivírico que contenía ácido nucleico que codificaba solo la secuencia de tEGFR para generar células de control que expresaban solo el tEGFR. Los linfocitos T CD8⁺ humanos modificados genéticamente que expresan diversos CAR que

contienen dominios de unión a antígeno anti-ROR1 humanos, producidos tal como se describe anteriormente, se evaluaron para diversas respuestas tras el cultivo conjunto con células que expresan ROR1.

A. Actividad citolítica

5 Las células diana que expresan ROR1 se incubaron con linfocitos T CD8⁺ que expresan los diversos CAR o tEGFR solo (control negativo). Después de la incubación, se controló la lisis de las células diana. Específicamente, se ensayó la lisis de células K562 transducidas con ROR1 (K562/ROR1), células JeKo-1 (línea de linfoma de células del manto) y células de control K562 no transducidas (control negativo) (Fig. 1A).

10 Las células diana (K562/ROR1, JeKo-1, o células de control K562 no transducidas) se marcaron durante la noche con ⁵¹Cr. Las células marcadas se lavaron e incubaron con linfocitos T efectoras (células CD8⁺ de control negativo y que expresan CAR) en una sola proporción de efector frente a diana (E:D). Para medir la lisis espontánea, las células diana se incubaron con un volumen igual de medio pero sin células efectoras y se determinó la lisis máxima después de la incubación de las células diana con detergente para lisar completamente las células diana. Los sobrenadantes se recogieron para el recuento y después de una incubación de 4 horas. El porcentaje de lisis específica para las condiciones experimentales se calculó como:

$$20 \quad \left[\frac{\text{Liberación experimental} - \text{Liberación espontánea}}{\text{Liberación máxima} - \text{Liberación espontánea}} \right] \times 100.$$

Los resultados se establecen en la Fig. 1A. Tal como se muestra en la Fig. 1A, los linfocitos T CD8⁺ que expresan diversos CAR que contienen dominios de unión a antígeno anti-ROR1 humanos mostraron actividad citolítica específica de antígeno contra las células K562/ROR1, al igual que las células que expresan el CAR que contienen scFv anti-ROR1 (R12) de conejo. Esta actividad citotóxica generalmente no se observó contra las células K562 de control que no expresaban ROR1. Los resultados mostraron que las células modificadas con un CAR que contiene el clon V353 a modo de ejemplo que contiene solo el dominio VH presentaron una actividad citolítica comparable a los CAR que contienen un dominio de unión a antígeno en el formato scFv. El grado de actividad citolítica observado para las células que expresan un CAR con un scFv humano dado en la orientación VH-VL fue generalmente mayor que el observado para las células que expresan un CAR con el scFv correspondiente en la orientación VL-VH inversa (LH).

B. Liberación de citocinas

35 Se evaluó la liberación de citocinas después de la incubación de las células que expresan CAR con células diana de control y que expresan antígenos. Los linfocitos T CD8⁺ transducidos se cocultivaron con células diana (K562, K562/ROR1, JeKo-1) en una sola proporción de efector frente a diana (E:D). Las células cocultivadas se incubaron durante aproximadamente 24 horas, y luego se recogieron los sobrenadantes para la medición de IFN- γ usando un inmunoensayo de citocinas.

40 Los resultados se establecen en la Fig. 1B. Se observó que los linfocitos T CD8⁺ modificados genéticamente que expresan varios CAR que contienen el dominio de unión a antígeno anti-ROR1 humano secretan IFN- γ de una manera específica de antígeno después de la incubación con células K562/ROR1, al igual que las células que expresan el CAR que contienen scFv anti-ROR1 (R12) de conejo. La secreción de citocinas generalmente no se observó después de la incubación con células K562 de control que no expresaban ROR1. Los resultados mostraron que las células modificadas con un CAR que contiene el clon V353 a modo de ejemplo que contiene solo el dominio VH presentaron unos niveles de secreción de IFN- γ comparable a los CAR que contienen un dominio de unión a antígeno en el formato scFv. El grado de secreción de IFN- γ observado para las células que expresan un CAR con un scFv humano dado en la orientación VH-VL fue generalmente mayor que el observado para las células que expresan un CAR con el scFv correspondiente en la orientación (VL-VH) inversa.

50 **Ejemplo 4: Evaluación de funciones efectoras de células que expresan CAR frente a células que expresan ROR1 humano o de ratón**

Se generaron y utilizaron varios receptores de antígenos quiméricos (CAR) a modo de ejemplo para generar linfocitos T CD8⁺ que expresan CAR tal como se describe en el Ejemplo 3.

55 Se evaluó la liberación de citocinas después de la incubación de las células que expresan CAR con células que expresan antígeno K562/ROR1 humano (hROR1) o K562/ROR1 de ratón (mROR1). Los linfocitos T CD8⁺ transducidos se cultivaron conjuntamente con células que expresan antígeno en una sola proporción de efector frente a diana (E:D). Las células cocultivadas se incubaron durante aproximadamente 24 horas, y luego se recogieron los sobrenadantes para la medición de IFN- γ usando un inmunoensayo de citocinas.

60 Los resultados se establecen en la Fig. 2. Se observó que los linfocitos T CD8⁺ modificados genéticamente que expresan los diversos CAR que contienen el dominio de unión a antígeno anti-ROR1 humano secretan IFN- γ a niveles comparables después de la incubación con células que expresan hROR1 o células que expresan mROR1. Por el contrario, se observó que las células modificadas con el scFv anti-ROR1 (R12) de conejo secretaban IFN- γ solo después de la incubación con células que expresan hROR-1 y no después de la incubación con células que expresan

5 mROR-1. Este resultado es consistente con la especificidad documentada de R12 para ROR1 humano y no de ratón (Yang *et al.* (2011) PLoS ONE, 6:e21018). Por lo tanto, junto con los resultados del Ejemplo 2, los resultados mostraron que los dominios de unión de unión a antígeno anti-ROR1 humanos probados de los CAR se unen a un epítipo en ROR1 humana que puede solaparse con R12, pero también se unen a un epítipo en ROR1 de ratón que no es reconocido por R12.

10 La presente invención no pretende limitar su alcance a las realizaciones particulares desveladas, que se proporcionan, por ejemplo, para ilustrar diversos aspectos de la invención. Diversas modificaciones de las composiciones y métodos descritos resultarán evidentes a partir de la descripción y enseñanzas del presente documento.

SECUENCIAS

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
1	<p>CAGGTCCAGCTTGTGCAAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCCTGGGGCCT CAGTGAAGGTTTCTTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAAGCTACTA TATGCACTGGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGG AATAATCAACCCTAGTGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAAGTCCAG GGCAGATCAACCATGACCCAGGACCGTCCACGAGCACAGTCTACATG GAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGACCGCCGCTGTTACTGTGCGA GAGATAGCAGCTATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAAGGACAAATGGT CACCGTCTCCTCAGGTGGAGGGGTTCAAGCGGAGGTGGCTCTGGCGGT GCGGATCGGCCATCCAGTTGACCCAAATCTCCTTCCACCTGTCTGCATC TGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCCAGCGGAGTCAAGGACATCAGC AATTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAAGGAAAGCCCTAAACTCC TGATCAACGATGCATCCTATTTGGAGACAGGGTCCCATCAAGGTTCCAG TGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTAACCATCAGCAGCCTGCAG CCTGAAGATAATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGAAAGTCTCCCGT ACACTTTTGGCCAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA</p>	<p>Clon 83 scFv</p>
2	<p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVVRRQAPGGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFGQGRVMTTRDTSITVYMESSLRSEDTAVYYCARD SYDAFDIWWGQGMVTVSSGGGGGGGGGSAIQLTQSPSTLSASVGD VTITCQASQDISNYLNWYQQKPKAPKLLINDASYLETGVPSPRFRFSGSGGTD FTLTISLQPEDIATYYCQQYESLPTFTFGQGTKLEIK</p>	<p>Clon 83 scFv</p>

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
3	<p>GAGGTGACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGG TCCCTGAGACTCCTCTGACAGCTTCTGGATTCACTTGGTATGATGC GATGAGCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGCTGGAGTGGGTCTC AAGTATTAGTGGTAGTGTGACAGACAGCCAGCAGACTACGTGAAG GGCCGGTTCACCATCCAGAGACAAATCCAAAGAACACGGTATATCTGC AAATGAACAGGCTGAGAGCCGAGGACCGCCGTGATTACTGTGCAA AAGTCAGTAACTACGAGTATTACTTTGACTACTGGGCCAGGGAACCCCT GGTCAACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAAGCGGAGGTGGCTCTGGC GGTGGCGGATCGGAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCCTCGGTGTCA GTGG CCCCAGGACAGACGGCCAGAAATTACTGTGGGGAAACAATTGGAT CTGAGAGTGTCAA CTGGTACCAGTGGAAAGTCCGCCAGGTCTCTGTCTT GGTCGTCTTGACACTACCGACCCCTCAGGGATCCC TGGGCGGATTC ACTGGCACCCGGTCTGGACCCAGCCACCTTGACCATCAGTGGGTCCG AAGCCGGGATGAGCCGACTATCACTGTCAGGTGGGATGACACTG GTGATCATCCTGTCTTCGGCGGAGGACCAAGCTGACCGTCTCTA</p>	<p>Clon 298 scFv</p>
4	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGGRSTDHADYVKGRFTISRDNKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVS NYEYFDYWAQGTLVTVSSGGGGGGGGGGSEIVLTQSPSVVAPGQ TARITCGGSNIGSESNWYQWKSGQVPLVSDTTDRPSGIPGRFTGTRSGT TATLTISGVEAGDEADYHCQVWDDTGDHPVFGGGTKLTVL</p>	<p>Clon 298 scFv</p>

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
9	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGGGGGG TCCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACATTTACAGTAACGCCTG GATGAGCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGCTGGAGTGGTGG CCGTAATAAAGCAAAACTGATGGTGGACAACAGACTACGCTGCACCC GTGAAGGCAGATTACACCATCTCAAGAGATGATTCAAAAACAACAGCTGT ATCTGCAAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGATTAATG TCCGAGAGATTTCCGGACGATGGGGCTACTACTTTGACTACTGGAGCCAG GGAACCTGGTCAACCGTCTCCTCA	Clon V353 V _H
10	QVTLKESGGGLVKPGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR DFGRWGYFDYWSQGLVTVSS	Clon V353 V _H
11	CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAAGCCTGGGGCCT CAGTGAAGGTTTCTGCAAGGATCTGGATACACCTTACCAGCTACTA TATGCACTGGGTGGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAATGGATGGG AATAATCAACCCTAATGGTGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTTCCAG GGCAGAGTCAACCATGACCAGGGACACGTCCACGACACAGTCTACATG GAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGATTAATCTGTGCGA GAGATAGCAGCTATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGT CACCGTCTCCTCAGGTGGAGGGGTTCCAGGGGAGGTGGCTCTGGCGGT GGCGGATCGGCCATCCAGTTGACCCAATCTCCTTCCACCCCTGTCTGCATC TGTAGGAGACAGAGTCAACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAAGGACATCAGC AATTAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAAGGAAAGCCCTAAACTCC TGATCAACGATGCATCCTATTTGGAGACAGGGTCCCATCAAAGGTTCCAG TGGAAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTAACCATCAGCAGCCCTGCAG CCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGATGAAAGTCTCCCCGT ACACTTTTGGCCAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	Clon 83B scFv
12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVVRQAPGQGLEWM GIINPNGGSTSYAQKFGQGRVTMTRDTSISVYMESSLRSEDTAVYYCARD SSYDAFDIWGQGTMTVSSGGSGGGGGGSAIQLTQSPSTLSASVGD RVITTCQASQDISNLYNHWYQQKPKAPKLLINDASYLETGPVSRFSGSGGT DFTLTISSLQPEDIAITYCQQYESLPYTFGQGTKLEIK	Clon 83B scFv

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
13	QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSLKTEDTAVYYCAR DFGRWSYFFDYWSQGLTVTVSS	Clon 48 V _H
14	QSVLTQPSSVSGTPGQRVITISCSGSSNIGSNYYVWYQQLPGTAPKLLIYRN NQRPSGVPDRFSGSKGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFEGG GTKLTVL	Clon 48 V _L
15	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGGRSTDHADYVKGRFTISRDNKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVS NYEYFFDYWAQGLTVTVSS	Clon 298 V _H
16	EIVLTQSPSVVAPGQATARITCGGSGNIGSESNWYQWKSQQVPVLVSDTT DRPSGIPGRFTGTRSGTTAALTISGVEAGDEADYHCQVWDDTGDHPVFGGG TKLTVL	Clon 298 V _L
17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWM GIINPSSGTSYAQKFQGRVTMTRDTSITVYMELSSLRSEDTAVYYCARD SYDAFDIWGGQTMVTVSS	Clon 83 V _H
18	AIQLTQSPSTLSASVGDRTVITTCASQDISNLYLNWYQQKPKGAPKLLINDAS YLETGVPSTRFSGSGTDFLTISSLQPEDIAITYCQQYESLPYTFGQGTKLEI K	Clon 83, 83B V _L
19	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWM GIINPSSGTSYAQKFQGRVTMTRDTSITVYMELSSLRSEDTAVYYCARD SSYDAFDIWGGQTMVTVSS	Clon 83B V _H
20	SYVMH	Clon 83, 83B CDR-H1
21	IINPSSGTSYAQKFQG	Clon 83 CDR-H2
22	DSSYDAFDI	Clon 83, 83B CDR-H3
23	QASODISNLYN	Clon 83, 83B CDR-L1
24	DASYLET	Clon 83, 83B CDR-L2
25	QQYESLPYT	Clon 83, 83B CDR-L3
26	IINPSSGTSYAQKFQG	Clon 83B CDR-H2
27	DYAMIS	Clon 298, V70, 350, 366, 461, V68, V102, V181 CDR-H1

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
28	SISGSRSTDHADYVKG	Clon 298, V70, 350, 305, 366 CDR-H2
29	VSNYEYFDY	Clon 298, 305, 350, 366, V70 CDR-H3
30	GGSNIGSESVN	Clon 298 CDR-L1
31	DTTDRPS	Clon 298 CDR-L2
32	QVWDDTDGHPV	Clon 298 CDR-L3
33	NAWMS	Clon 48, V353, 7, 81, 16, V18, 40, 20, 43, V9, V224, V163, V95, V312, V357, V397 CDR-H1
34	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	Clon 48, V353, 81, 16, 65, V18, 40, 20, 43, V9, V128, V224, V163, V95, V312, V357 CDR-H2
35	DFGRWSYFDY	Clon 16, 20, 43, 48, 40, 65, 81, 7, V128, V18 CDR-H3
36	SGSSNIGSNYYV	Clon 48, 43 CDR-L1
37	RNNQRPS	Clon 48, 43 CDR-L2
38	AAWDDSLSGVV	Clon 43, 48 CDR-L3
39	QVWDNDSDRV	Clon 305 CDR-L3
40	QSYDSSNHV	Clon 350 CDR-L3
41	QQLKSRPLS	Clon 20 CDR-L3
42	QQLNSYPLT	Clon 16 CDR-L3
43	AAWDDSLNGYV	Clon 366 CDR-L3
44	QSYDGRNLM	Clon 40 CDR-L3
45	DFEVREAHLSYFDY	Clon 461 CDR-H3
46	QVWDSSSDHRV	Clon 461 CDR-L3
47	KSWDSSGSLYV	Clon 65 CDR-L3
48	QVWDSSSDHYV	Clon 81 CDR-L3
49	QAWDSSTVV	Clon 7 CRD-L3
50	VNGGEYFDY	Clon V420 CDR-H3
51	VRGSEYFDY	Clon V282 CDR-H3

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
52	DFGRWGYYFDY	Clon V353 CDR-H3
53	QGDSSSWYVEVYYFDY	Clon V163 CDR-H3
54	ITPPDAFDI	Clon V355 CDR-H3
55	TYSSSWYESLLFDY	Clon V224 CDR-H3
56	GSGELRFLESYYFDY	Clon V95 CDR-H3
57	VDSERFLEWYYFDY	Clon V316 CDR-H3
58	GQIAAHVWGWFDP	Clon V331 CDR-H3
59	DMVGAWLVLSYFDY	Clon V357 CDR-H3
60	AKGLWFGESYYFDY	Clon V397 CDR-H3
61	TSRGRFLEWLLFDY	Clon V312 CDR-H3
62	ERSRWGDNWFDP	Clon V278 CDR-H3
63	VIFGVVNIPDY	Clon V86 CDR-H3
64	VGPSWDYYFDY	Clon V102 CDR-H3
65	GIGYSSSWYEIWTFDY	Clon V365 CDR-H3
66	DFEVREAHLSYFDY	Clon V181 CDR-H3
67	VLRSGFLEWNLFDY	Clon V71 CDR-H3
68	DFEVRGAHLSYFDY	Clon V68 CDR-H3
69	VYGYDYRDFGWFDP	Clon V336 CDR-H3
70	GSNERFLEWLNFDY	Clon V9 CDR-H3
71	GPLRPQKVLPFQI	Clon V345 CDR-H3
72	DSYADDGALFNI	R12 CDR-H3
73	GADYIGGYV	R12 CDR-L3
74	GYTFTS	Clon 83, 83B CDR-H1
75	GYTFTSYMH	Clon 83, 83B CDR-H1
76	GFTFGD	Clon 298, V70, 350, 305, 366, 461, V68, V102, V181 CDR-H1

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
77	GFTFGDYAMIS	Clon 298, V70, 350, 305, 366, 461, V68, V102, V181 CDR-H1
78	GFTFSN	Clon 48, V353, 7, 81, 16, V18, 40, 20, 43, V9, V163, V95, V312, V357, V397 CDR-H1
79	GFTFSNAWMS	Clon 48, V353, 7, 81, 16, V18, 40, 20, 43, V9, V163, V95, V312, V357, V397 CDR-H1
80	IINPSGGS	Clon 83 CDR-H2
81	SISGGRS	Clon 298, V70 CDR-H2
82	RIKSKTDGGT	Clon 48, V353 CDR-H2
83	IINPNNGS	Clon 83B CDR-H2
84	QEQLVESGGRLLVTPGGSLTSCASGDFSAYYMSWVRQAPGKGLEWIAI YPSGKTYATWVNGRFTISSDNAQNTVDLQMNSLTAADRATYFCARDSY ADGALFNWGPGLVTVISSGGGGGGGGSELVLTQSPVSAALGS PAKITLSSAHKTDIDWYQQLQGEAPRYLMQVQSDGSYTKRPGVPDRFS GSSSGADRYLIIPSVQADDEADYYCGADYIGGYVFGGGTQLTVTG	R12 scFv
85	QEQLVESGGRLLVTPGGSLTSCASGDFSAYYMSWVRQAPGKGLEWIAI YPSGKTYATWVNGRFTISSDNAQNTVDLQMNSLTAADRATYFCARDSY ADGALFNWGPGLVTVISS	R12 V _H
86	ELVLTQSPVSAALGSPAKITLSSAHKTDIDWYQQLQGEAPRYLMQVQ SDGSYTKRPGVPDRFSGSSGADRYLIIPSVQADDEADYYCGADYIGGYV GGGTQLTVTG	R12V _L
87	AYYMS	R12 CDR-H1
88	TIYPSSGKTYATWVNG	R12 CDR-H2
89	TLSSAHKTDID	R12 CDR-L1
90	GSYTKRP	R12 CDR-L2
91	GGGGGGGGGGGS	Enlazador
92	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆ X ₁ = D, V, Q, I, T, G, A, o E; X ₂ = S, F, N, R, G, T, Y, D, Q, M, K, I, L, o P; X ₃ = S, N, G, E, D, P, I, V, R, F, N, o L; X ₄ = Y, R, V, G, S, P, E, A, o L;	Consenso CDR-H3

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
	<p>X5 = D, E, W, R, S, L, A, V, G o P; X6 = A, W, S, E, G, Y, R, F, H, V, D, S o Q; X7 = F, Y, A, W, L, G, D, V, N, S, K o R; X8 = F, Y, H, E, L, W, V, N, I, D, o nulo; X9 = F, L, V, S, E, W, G, P, Y, o nulo; X10 = S, E, L, Y, W, F, N, G, P, o nulo; X11 = Y, V, L, F, I, W, N, o nulo; X12 = F, Y, W, o nulo; X13 = Y, F, T, o nulo; X14 = F o nulo; X15 = D o Q; X16 = I, Y o P</p>	
93	<p>X1X2X3X4X5X6X7X8X9X10X11X12DX14 X1 = D o V; X2 = S o F; X3 = S, N, G o E; X4 = Y, R o V; X5 = D, E, W o R; X6 = A, Y, S o E; X7 = F, Y o A; X8 = F, Y, H o nulo; X9 = F, L o nulo; X10 = S o nulo; X11 = Y o nulo; X12 = F o nulo; X14 = I o Y</p>	<p>Consenso CDR-H3</p>
94	<p>X1X2X3X4X5X6YX8X9DY X1 = V o D; X2 = S o F; X3 = N o G; X4 = Y o R; X5 = E o W; X6 = Y o G; X8 = F o Y; X9 = F o nulo</p>	<p>Consenso CDR-H3</p>

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
95	X1X2X3MX5 X1 = S, D o N; X2 = Y o A; X3 = Y, A o W; X5 = H o S	Consenso CDR-H1
96	X1IX3X4X5X6X7GX9X10TX12X13AX15X16X17X18G X1 = I, S o R; X3 = N, S o K; X4 = P, G o S; X5 = K o nulo; X6 = T o nulo; X7 = S, D o N; X9 = G o R; X10 = S o T; X12 = S o D; X13 = Y o H; X15 = Q, D o A; X16 = K, Y o P; X17 = F o V; X18 = Q o K	Consenso CDR-H2
97	X1X2X3MS X1 = D o N; X2 = Y o A; X3 = A o W	Consenso CDR-H1
98	X1IX3X4X5X6X7GX9X10TX12X13AX15X16X17X18G X1 = I, S o R; X3 = N, S o K; X4 = P, G o S; X5 = K o nulo; X6 = T o nulo; X7 = S, D o N; X9 = G o R; X10 = S o T; X12 = S o D; X13 = Y o H;	Consenso CDR-H2
	X9 = G o R; X10 = S o T; X12 = S o D; X13 = Y o H;	

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
99	<p>X₁₅ = Q, D o A; X₁₆ = K, Y o P; X₁₇ = F o V; X₁₈ = Q o K</p> <p>X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ X₁ = Q, A o K; X₂ = Q, V, A o S; X₃ = Y, W o L; X₄ = E, D, K o N; X₅ = S, D, N o G; X₆ = L, T, S, D, R o Y; X₇ = P, G, L, S, N o T; X₈ = D, S, N, o nulo; X₉ = H, G, L o nulo; X₁₀ = Y, P, V, R, H o L; X₁₁ = T, V, S o M</p>	<p>Consenso CDR-L3</p>
100	<p>X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄ X₁ = Q o A; X₂ = Q, V o A; X₃ = Y o W; X₄ = E o D; X₅ = S o D; X₆ = L, T o S; X₇ = P, G o L; X₈ = D, S o nulo; X₉ = H, G o nulo; X₁₀ = Y, P o V; X₁₁ = T o V</p>	<p>Consenso CDR-L3</p>
101	<p>X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃ X₁ = Q, G o S; X₂ = A o G; X₄ = Q, N o S; X₅ = S o nulo; X₆ = N o nulo; X₇ = D o I; X₈ = I o G;</p>	<p>Consenso CDR-L1</p>

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
	X ₁₀ = N o E; X ₁₁ = Y o S; X ₁₂ = L o V; X ₁₃ = N o Y	
102	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₁ = D o R; X ₂ = A, T o N; X ₃ = S, T o N; X ₄ = Y, D o Q; X ₅ = L o R; X ₆ = E o P; X ₇ = T o S	Consenso CDR-L2
103	QETELSVSAELVPTSSWNISSELNKSLSYLTLDEPMNNTTSLGQTAELHCKV SGNPPPTIRWFKNDAPVVQEPRLLSFRSTIYGSRLRIRNLDTTDTGYFCVAT NGKEVVSSTGVLVFKFGPPPTASPGYSDEYEEDGFCOPYRGIACARFIGNRT VYMESLHQGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPSLCHYAFPYCDET SSVKPRDLCRDECEILENVLCQTEYIFARSNPMLMLKLPNCEDLPQPESP EAANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDRGTVSVTKSGRQCQPWNSQYP HTHFTALRPELNGHGYCRNPNQKEAPWCFTLDENFKSDLCDIPACDS KDSKEKNKMEILYLVPVAIPLAIALFFFCVCRNNOKSSAPVQRQPKHV RGQNVEMSLNAYKPKSKAKELPLSAVRFMEELGECAFGKIYKGHLYLPG MDHAQLVAIKTLKDYNNPQQWTEFQQEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQEQ PVCMLFEYNQGDLEHFLIMRSPHSDVGCSSDEDGTVKSSLDHGDFLHIAIQI AAGMEYLSHFFVHKDLAARNLIGEQLHVKISDGLSREIYSADYYRVQSK SLLPIRWMPPEAIMYKFSDDSDIWSFGVVLWEIFSGLQPYYGFSNQEVIE MVRKROLLPCSEDCPPRMYSMLMTECWNEIPRRFRKDIHVRLRSWEGLS HTSSTTPSGGNATTQTSLSPVSNLSNPNRYPNYMFPSQGITPQQQIAGFIG PPIPNQRFPINGYPIPPGYAAPAAHYQPTGPPRVIQHCPPKSRSPSSASGS TSTGHVTSLPSSGNSQEANIPLLPHMSIPNHPGGMGIT VFGNKSQKPYKIDSKQASLLGDANIHTESMISAEAL	ROR1 humana; N.º de GenBank NP_005003.2

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
104	<p>QETELSVSAELVPTSSWNISSELNKDSYLTLDPEMNNITSLGQTAELHCKV SGNPPPTIRWFKNDAPVQEPRLSFRSTYGSRLRIRNLDTTDTGYFQCVAT NGKEVVSSTGVLFVKFGPPPTASPGYSDEYEDGFCQPYRGIACARFIGNRT VYMESLHMOGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPSLCHYAFPYCDET SSVPKPRDLCRDECEILENVLCQTEYIFARSNPMLMRLKLPNCEDLPQPESP EAANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDRYGTIVSVTKSGRQCQPWNSQYP HTHHTFTALRFPELNGGHSYCRNPNQKEAPWCFITLDENFKSDLCDIPACDS KDSKEKNKMEILYLVPVAIPLAIALIFFVICVRNNQKSSAPVQRQPKHV RGQNVEMSMNLNAYKPKSKAKELPLSAVRFMEELGECAFGKIYKGHLYLPG MDHAQLVAIKTLKDYNNPQQWTEFQQEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQEIQ PVC</p>	<p>isoforma corta de ROR1</p>
105	<p>QETELSVSAELVPTSSWNISSELNKDSYLTLDPEMNNITSLGQTAELHCKV SGNPPPTIRWFKNDAPVQEPRLSFRSTYGSRLRIRNLDTTDTGYFQCVAT NGKEVVSSTGVLFVKFGPPPTASPGYSDEYEDGFCQPYRGIACARFIGNRT VYMESLHMOGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPSLCHYAFPYCDET SSVPKPRDLCRDECEILENVLCQTEYIFARSNPMLMRLKLPNCEDLPQPESP EAANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDRYGTIVSVTKSGRQCQPWNSQYP HTHHTFTALRFPELNGGHSYCRNPNQKEAPWCFITLDENFKSDLCDIPACGK</p>	<p>Isoforma 3 de ROR1</p>

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
106	QETELSVSAELVPTSSWNTSSEIDKGSYLTLDEPMNNTTSLGQTAELHCKV SGNPPSIRWFKNDAPVVQEPRIISFRATNYGSRRLRIRNLDTTDTGYFQCV TNGKKVSTTGVLVFKFPPPTASPGSSDEYEEEDGFCQPYRGIACARFIGNR TVYMESLHMQGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPSLCHYAFPYCDE TSSVPKPRDLCRDECEVLENVLCQTEYIFARSNPMLMRLKLPNCEDLPQPE SPEAANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVYRGTVSVTKSGRQCQPWNSQ YPHTHSFTALRFPELNGGHSYCRNPGNQEAPWCFILDENFKSDLCDIPAC DSKDSKEKNKMEILYILVPSVAIPLAIAIAFFVICVRNNQKSSPPVQRQPKP VRGQNVEMSMNLNAYKPKSKAKELPLSAVRFMEELGECTFGKIYKGHLYLP GMDHAQLVAIKTLKDYNNPQQWTEFQOEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQE QPVCMLFEYMNQGDLEHFLIMRSPHSDVGCSSDEDTYKSSLDHGDFLHIA IQIAAGMEYLSHFFVHKDLAARNILIGEQLHVKISDLGLSREIYSADYYRVQ SKSSLPIRWMPPEAIMYKFFSSDSIWSFGVVLWEISFGLQPYYGFSNQEVI EMVRRKQLPCSEDCPPRMYSLMTECWEIPIRRRFRKDIHVLRLSWEGLS SHTSSTTPSGGNATTQTTLSASPVSNLSNPRFPNYMFPSPQGITPQGOIAGFIG PAIPQNRPIPIFYPIPPGYAARPAAHYQPAGPPRVIQHCPPPKSRSPSSASG STSTGHVASLPSSGSNQEANVPLPHMSIPNHPGGMGITVFGNKSQKPYKID SKQSSLLGDSHIHGHTESMISAEV	ROR1 de ratón; N.º de GenBank NP_038873
107	GAATCTAAAGTACGGACCGCCTGCCCTTGGCCCT	espaciador (bisagra de IgG4)
108	ESKYGPPCPPCP	espaciador (bisagra de IgG4)
109	X ₁ IX ₃ YX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ DX ₁₀ X ₁ = V o D; X ₃ = S o N; X ₅ = D o E; X ₆ = Y o A; X ₇ = F o Y; X ₈ = F o nulo; X ₁₀ = I o Y;	Consenso CDR-H3
110	VX ₂ X ₃ X ₄ EYYFDY X ₂ = S, N o R; X ₃ = N o G; X ₄ = Y, G o S;	Consenso CDR-H3
111	GGGGG	Enlazador 4GS

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
112	GGGS	Enlazador 3GS
113	GSTSGKPGSGSTKG	Enlazador
114	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFSDEMHWVIQTPVHGLEWIGAI DPETGGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGYSD YDSFTYWGQGTLLVTVSA	2A2 V _H
115	DIVMTSQKIMSTTVGDRVSIITCKASQNVDAAVAWYQQKPGQSPKLLIYSA SNRYTGVPRFTGSGSGTDFILTIISNMQSEDLADYFCQQYDIYPYTFGGGT KLEIK	2A2 V _L
116	DYEMH	2A2 CDR-H1
117	AIDPETGGTAYNQKFKG	2A2 CDR-H2
118	YYDYSFTY	2A2 CDR-H3
119	KASQNVDAAVA	2A2 CDR-F1
120	SASNRYT	2A2 CDR-F2
121	QQYDIYPYT	2A2 CDR-F3
122	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYAFTAYNIHWVRQAPGGLEWMGS FDPYDGGSSY NOKFKDRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARGWYFYFDYWGH GTLVTVSS	99961 humanizado V _H
123	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYAFTAYNIHWVRQAPGGLEWMGS FDPYDGGSSY NOKFKDRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARGWYFYFDYWGH GTLVTVSS	99961 humanizado V _H
124	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYAFTAYNIHWVRQPPGKGLEWIGSFD PYDGGSSY NOKFKDRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARGWYFYFDYWGH GTLVTVSS	99961 humanizado V _H

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
125	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGYAFTAYNIHWIRQPPGKGLEWIGSFD PYDGGSSY NQFKDRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARGWYFDYWGH GTLVTVSS	99961 humanizado V _H
126	DIVMTQTPLSLPTGEPASISCRASKSISKYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGST LQSGIPP RFGSGYGTDFTLTINIESEDAAYFCQQHDESPYTFEGTKVEIK	99961 humanizado V _L
127	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGS TLQSGIPP RFGSGYGTDFTLTINIESEDAAYFCQQHDESPYTFEGTKVEIK	99961 humanizado V _L
128	DIVMTQTPLSLPTGEPASISCRASKSISKYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGST LQSGIPP RFGSGYGTDFTLTINIESEDAAYFCQQHDESPYTFEGTKVEIK	99961 humanizado V _L
129	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGS TLQSGIPP RFGSGYGTDFTLTINIESEDAAYFCQQHDESPYTFEGTKVEIK	99961 humanizado V _L
130	SGYAFTAYNIHWVRQ	99961 CDR-H1 humanizado
131	GSFDPYDGGSSYNQKFKD	99961 CDR-H2 humanizado
132	YYCARGWYFDYWGHGTLVTVSS	99961 CDR-H3 humanizado
133	GYAFTAYN	99961 CDR-H1 humanizado
134	FDPYDGGSS	99961 CDR-H2 humanizado
135	GWYYFDY	99961 CDR-H3 humanizado
136	CRASKSISKYLAWY	99961 CDR-L1 humanizado
137	LLIYSGSTLQSG	99961 CDR-L2 humanizado
138	CQQHDESPYTFEGTK	99961 CDR-L3 humanizado
139	KSISKY	99961 CDR-L1 humanizado
140	SGS	99961 CDR-L2 humanizado

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
141	QQHDESPY	99961 CDR-L3 humanizado
142	ESKYGPPCPPCGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSHFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV/MHE ALHNHYTQKSLSLGLGK	Bisagra-CH3 espaciador
143	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSHFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSV/MHEALHNHYTQKSLSLGLGK	Bisagra-CH2-CH3 espaciador
144	RWPESPKAOASSVPTAQQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGEEKKKEKEK EEQERETKTPCPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKD AHLTWEVAGKVPTGGVEGLLERHSNGSQSHSRLTLPRSLWNAAGTSVTC TLNHPSLPQRLMALREPAQAQPVKLSLNLLASSDPPEAAASWLLCEVSGFSP PNILLMWLEDQREVENTSGFAPARPPQPGSTTFWAWSVLVRVPAPPSQPAT YTCVVSHEDSRLLNARSLEVSIVTDH	IgD-bisagra-Fc
145	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (aminoácidos 153-179 del N.º de referencia P10747)
146	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPFGPSKP FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (aminoácidos 114-179 del N.º de referencia P10747)
147	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	CD28 (aminoácidos 180-220 de P10747)
148	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS	CD28 (LL a GG)
149	KRGRKLLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEGGCEL	4-IBB (aminoácidos 214-255 de Q07011.1)
150	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPGEMGGKP RRKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHIDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 zeta
151	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPGEMGGKPR RKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHIDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 zeta

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
152	RVKFRSADAPAYKQGQNLNLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKP RRKNPQEGLYNELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALP PR	CD3 zeta
153	LEGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A
154	MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPRKCVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSI SGDLHILPVAFRGDSFHTPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLH AFENLEIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGNKNL CYA NTINWKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDC VSCRNVSRGECVDCNLLLEGEPRFVENSEIQCHPECLPQAMNITCTGRG PDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPA GVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNC TYGCTGPGLGCGPTNGKIPSIATGMV GALLLLLVVALGIGLFM	IEGFR
155	XaaRLDE	Clon 65 CDR-H1
156	TFWMS	Clon V128 CDR-H1
157	TSAMS	Clon V71 CDR-H1
158	SYAMS	Clon V86, V278, V365 CDR-H1
159	RTWMS	Clon V316 CDR-H1
160	GYYS	Clon V331, V345 CDR-H1
161	SYAIS	Clon V355 CDR-H1
162	SYWMS	Clon V420, V282 CDR-H1
163	SYAMH	Clon V336 CDR-H1
164	FIRSKAYGGTTEYAASVKG	Clon 461, V68, V102, V181 CDR-H2
165	TISTDGATTWYADSVRG	Clon V71 CDR-H2
166	AISGGSTYYADSVKG	Clon V86, V278, V365 CDR-H2
167	SINDDGSEKYYVDSVKG	Clon V316 CDR-H2
168	KINHSSTNYNPSLKS	Clon V331 CDR-H2
169	GIPIFGTANYAQKFAQ	Clon V355 CDR-H2
170	NIKQDGSEKYYVDSVKG	Clon V282, V420 CDR-H2

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
171	RIKSKTDGGTTDYAAPLKG	Clon V397 CDR-H2
172	EINHSGSTNYNPSLKS	Clon V345 CDR-H2
173	VISYDGGSTNYNPSLX _{aa} S	Clon V336 CDR-H2
174	VYGYDYX _{aa} DFGWFDP	Clon V336 CDR-H3
175	QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR IRSKTDGGTTDYAALVKGRFTISRDDSENTRYLQMNSLKTEDTAVYYCARD FGRWSYFDYWSQGLTVTVSS	Clon 7 VH
176	QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR IKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARD FGRWSYFDYWSQGLTVTVSS	Clon 81 VH
177	RSPX _{aa} RSLGEAX _{aa} VKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSGSAQAPGKGLEW VGRISKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC ARDFGRWSYFDYWSQGLTVTVSS	Clon 16 VH
178	QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFQX _{aa} RLDEWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR DFGRWSYFDYWSQGLTVTVSS	Clon 65 VH
179	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR DFGRWSYFDYWGQGLTVTVSS	Clon V18 VH
180	QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCAR DFGRWSYFDYWSQGLTVTVSS	Clon 40 VH
181	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCAR DFGRWSYFDYWSQGLTVTVSS	Clon 40 VH
182	EVQLVESGGGLVQGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGGRSTDHADYVKGRFTISRDNKNTVYLQMNRRAEDTAVYYCAKVS NYEYFDYWAQGLTVTVSS	Clon 350, 305, 366 VH

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
183	QVTLKESGGGLVKPGSLRLSCAAAGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR DFGRWSYFDYWSQGTLLVTVSS	Clon 20, 43 VH
184	EVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAAAGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR DFGRWSYFDYWSQGTLLVTVSS	Clon 20, 43 VH
185	QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGF IRSKAYGGTTEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNLSKTEDTAVYYCAKD FEVREAHLSYFDYWGQGTLLVTVSS	Clon 461 VH
186	EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGF IRSKAYGGTTEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNLSKTEDTAVYYCAKD FEVREAHLSYFDYWGQGTLLVTVSS	Clon 461 VH
187	QVTLKESGGGLVKPGSLRLSCAAAGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR GSNERFLEWLNFDYWGQGTLLVTVSS	Clon V9 VH
188	EVQLLESGGGVVQPGSLRLSCAAAGFTFDTFWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR DFGRWSYFDYWSQGTLLVTVSS	Clon V128 VH
189	QVTLKESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGF RSKAYGGTTEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNLSKTEDTAVYYCAKDF EVRGAHLSYFDYWGQGTLLVTVSS	Clon V68 VH
190	QVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAAAGFTFSTSA MSWVRQAPGKGLEWVSTI STDGATTWYADSVRGRFSVRDNRDNTLYLQMTGLRAEDTAVYYCARVL RSGFLEWLNFDYWGQGTLLVTVSS	Clon V71 VH
191	QVQLLESGGGGLVQPGSLRLSCAAAGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGTTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARVIF GVVNIPTYWGQGTLLVTVSS	Clon V86 VH
192	QVQLVESGGGLVKPGSLRLSCAAAGFTFINAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR TYSSSWYESLLFDYWGQGTLLVTVSS	Clon V224 VH

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
193	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR QGDSWYVEVYFDYWGGGTLVTVSS	Clon V163 VH
194	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR GSGELRFLSYFDYWGGGTLVTVSS	Clon V95 VH
195	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVG FIRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSQSIAYLQMDLSLKTEDTAVYYCAK VGPSWDYVFDYWGGGTLVTVSS	Clon V102 VH
196	QITLKESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGF RSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAKDF EVREAHLSYFDYWGGGTLVTVSS	Clon V181 VH
197	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR TSRGRFLEWLLFDYWGGGTLVTVSS	Clon V312 VH
198	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFSRTWMSWVRQAPGKGLEWVAS INDDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNARNLSLYLQMNRLRAEDTAVYYCARVD SERFLEWYVFDYWGGGTLVTVSS	Clon V316 VH
199	QVQLQQWGAGLLKPSSETLSLTCAVYGGFSFGYYSWVIRQPPGKGLEWIGK INHSGSTNYNPSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGQIAA HVGWGFDPWGGGTLVTVSS	Clon V331 VH
200	QITLKESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVSAI SGSGGTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKERSR WGDNWFDPWGGGTLVTVSS	Clon V278 VH
201	EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSYAIWVRQAPGQGLEWMMGG IPIFGTANYAQKFGQRTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARIYPPD AFDIWGGGTMVTVSS	Clon V355 VH
202	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR DMVGAWLVLSYFDYWGGGTLVTVSS	Clon V357 VH

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
203	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMWVVRQAPGKGLEWVA NIKQDGEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARV RGSEYFDYWGQGTLLVTVSS	Clon V282 VH
204	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSA ISGSGGTTYADSVKGRFTISRDNNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGIG YSSWYEIWTFDYWGQGTLLVTVSS	Clon V365 VH
205	QITLKESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR IKSKTDGGTTDYAAPLKGRTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARA KGLWFGESYFDYWGQGTLLVTVSS	Clon V397 VH
206	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYWMWVVRQAPGKGLEWVA NIKQDGEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARV NGGEYFDYWGQGTLLVTVSS	Clon V420 VH
207	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRPQPGKGLEWIGEI NHSNSTYNPSL _{X_{aa}} SRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAEDTAVYYCARGPLRPQ KVLFPQIGAQQGTLLVTVSS	Clon V345 VH
208	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNTYNPSL _{X_{aa}} SRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVY GYDRDFGWFDWPWGQGTLLVTVSS	Clon V336 VH
209	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYAMHWVRQAPGKGLEWVA VISYDGSNTYNPSL _{X_{aa}} SRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVY GYDY _{X_{aa}} DFGWFDWPWGQGTLLVTVSS	Clon V336 VH
210	SGDKLGDKYAC	Clon 7 CRD-L1
211	GGNIGTKSVH	Clon 81 CDR-L1
212	RASQGISSYLA	Clon 16 CDR-L1
213	PRRQPQKTI MQ	Clon 65 CDR-L1
214	GCNLLGSKNVH	Clon V18 CDR-L1
215	TRSSGNIASNFVQ	Clon 40 CDR-L1
216	TRSSGSIASNYVQ	Clon 350 CDR-L1

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
217	RASQINKWLA	Clon 20 CDR-L1
218	GGNNIGSTSVH	Clon 305 CDR-L1
219	SGSRFNIGSNTVN	Clon 366 CDR-L1
220	GGNRIGTKAVH	Clon 461 CDR-L1
221	QDSKRPS	Clon 7 CRD-L2
222	DESDRPS	Clon 81 CDR-L2
223	AASTLQS	Clon 16 CDR-L2
224	GKNDRPS	Clon 65 CDR-L2
225	DDDNRPS	Clon V18 CDR-L2
226	EDTQRPS	Clon 40 CDR-L2
227	EDNQRPS	Clon 350 CDR-L2
228	DASTLES	Clon 20 CDR-L2
229	DDSDRPS	Clon 305 CDR-L2
230	SNNQRPS	Clon 366 CDR-L2
231	DDTDRPS	Clon 461 CDR-L2
232	QVWDSSSRHVV	Clon V18 CDR-L3
233	X _{aa} A WDSSTVV	Clon 7 CRD-L3
234	SYELTQPPSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDS KRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYX _{aa} X _{aa} X _{aa} A WDSSTVVFGG GGTKLTVL	Clon 7 VL
235	SYELTQPPSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDS KRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDEADYX _{aa} X _{aa} QAWDSSTVVFGG GTKLTVL	Clon 7 VL
236	QSVLTQPPSVSPGQTARITCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPVLLVLYDES DRPSGIPERFSGSX _{aa} SGNTATLTISRVEAGDEADX _{aa} LLSGV GX _{aa} X _{aa} X _{aa} X _{aa} SLCFGSGTKLTVL	Clon 81 VL

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
247	QSVLTQPPSPVPGTQGRVTTTCSGSRFNIGSNTVNYYQQLPGTAPKLLIYSN NQRPSGVPDFRFSGKSGTASLALSGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGT GTKLTVL	Clon 366 VL
248	QSVLTQPPSVVAPGQTARITCGGNRIGTKAVHWYQQKSGQAPVLVVRDD TDRPSGSLRDSLAPTLGT _{X_{aa}} ATLITISGVEAGDEADYYQVWDDSSDHRVFGG GTKLTVL	Clon 461 VL
249	QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR IRSKTDGGTTDYAALVKGRFTISRDDSENTRYLQMNLSKTEDTAVYYCARD FGRWSYYFDYWSQGLTVVSSSYELTQPPSVVSPGQTASITCSGDKLGDK YACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDE ADY _{X_{aa}} X _{aa} AWDSSTVVFGGGTKLTVL	Clon 7 scFv
250	QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR IRSKTDGGTTDYAALVKGRFTISRDDSENTRYLQMNLSKTEDTAVYYCARD FGRWSYYFDYWSQGLTVVSSSYELTQPPSVVSPGQTASITCSGDKLGDK YACWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGNSGNTATLTISGTQAMDE ADY _{X_{aa}} X _{aa} QAWDSSTVVFGGGTKLTVL	Clon 7 scFv
251	QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR IKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCARD FGRWSYYFDYWSQGLTVVSSSYELTQPPSVVSPGQTARITCGGNIGTK SVHWYQQKPGQAPVLYDESDRPSGIPERFSGS _{X_{aa}} SGNTATLTISRVEAG DEAD _{X_{aa}} LLSGVGV _{X_{aa}} X _{aa} X _{aa} SLCFGSGTKLTVL	Clon 81 scFv
252	QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR IKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCARD FGRWSYYFDYWSQGLTVVSSSYELTQPPSVVSPGQTARITCGGNIGTK SVHWYQQKPGQAPVLYDESDRPSGIPERFSGS _{X_{aa}} SGNTATLTISRVEAG DEAD _{X_{aa}} LLQVWDDSSDHYVFGSGTKLTVL	Clon 81 scFv
253	RSP _{X_{aa}} IRSLGEA _{X_{aa}} VKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSGSAQAPGKGLEW VGRISKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYC	Clon 16 scFv

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
254	ARDFGRWSYFDYWSQGTLVTVSSEIVMTQSPFLSASVGDRTVITCRASQ GISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGSHQGFSGSGTEFTLTISSLQP EDFATYYC QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFQ*RLDEWVRQAPGKGLEWVGR IKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARD FGRWSYFDYWSQGTLVTVSSQSALTDPAVSVALGTDSDQHMPRRQPQK TIMQWYQQKPGQAPALVIYGNDRPSGIPDRFSGTSGNTASLTITGAQAE EADYYX ^{aa}	Clon 65 scFv
255	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR DFGRWSYFDYWSQGTLVTVSSVLTQPPSVVAPGKTARITCGGNLGSK NVHWYQQKPGQAPLVVYDDNRPSPGIPERFSGSNSGNTAALTISRVEAGD EADYYCQVWDSRRHVVFGGGTKLTVL	Clon V18 scFv
256	QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR DFGRWSYFDYWSQGTLVTVSSQPLVTPHVSSESPGKTVTISRSSGNIA SNFVQWYQRRPDGATTNVIYEDTQRPVSGVSGRFGSIDRSSNASLTIISGLR AEDEADYYCQSYDGRNLMFGGGKTVTVL	Clon 40 scFv
257	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR DFGRWSYFDYWSQGTLVTVSSQPLVTPHVSSESPGKTVTISRSSGNIA SNFVQWYQRRPDGATTNVIYEDTQRPVSGVSGRFGSIDRSSNASLTIISGLR AEDEADYYCQSYDGRNLMFGGGKTVTVL	Clon 40 scFv
258	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGGRSTDHADYVKGRFTISRDNKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVS NYEYFDYWAQGTLVTVSSQPLVTPHVSSESPGKTVTISRSSGSIASNY VQWYQRRPGSAPTTVIYEDNQRPVSGVDRFSGSIDSSNASLTIISGLKTEDE ADYYCQSYDSSNHVFGTGKLTVL	Clon 350 scFv

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
259	QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR DFGRWSYYFDYWSQGTLYTVSSNIQMTQSPSSLSASVGDVYITTCRASQSN KWLAWYQQKPKAPKLLIHDASTLESVPSRFSGSGTEFTLTISSLHPDD SATYYCQQLKSPPAQFEGTKLEIK	Clon 20 scFv
260	QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR DFGRWSYYFDYWSQGTLYTVSSNIQMTQSPSSLSASVGDVYITTCRASQSN KWLAWYQQKPKAPKLLIHDASTLESVPSRFSGSGTEFTLTISSLHPDD SATYYCQQLKSRPLSFEGTKLEIK	Clon 20 scFv
261	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR DFGRWSYYFDYWSQGTLYTVSSNIQMTQSPSSLSASVGDVYITTCRASQSN KWLAWYQQKPKAPKLLIHDASTLESVPSRFSGSGTEFTLTISSLHPDD SATYYCQQLKSPPAQFEGTKLEIK	Clon 20 scFv
262	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR DFGRWSYYFDYWSQGTLYTVSSNIQMTQSPSSLSASVGDVYITTCRASQSN KWLAWYQQKPKAPKLLIHDASTLESVPSRFSGSGTEFTLTISSLHPDD SATYYCQQLKSRPLSFEGTKLEIK	Clon 20 scFv
263	QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR DFGRWSYYFDYWSQGTLYTVSSQSVLTQPSVSGTPGQRVITSCGSSNIG SNYYVYQQLPGLTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTASLGHQWAP GPRMRIITAAWDDSLSGVVFGGTKLTVL	Clon 43 scFv
264	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCAR DFGRWSYYFDYWSQGTLYTVSSQSVLTQPSVSGTPGQRVITSCGSSNIG SNYYVYQQLPGLTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTASLGHQWAP GPRMRIITAAWDDSLSGVVFGGTKLTVL	Clon 43 scFv

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
265	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGGRSTDHADYVKGRFTISRDNKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVS NVEYYFDYWAQGTLVTVSSQSVLTQPPSVVAPGQTARITCGGNNIGSTSV HWFQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIPERFSGNSGNTATLTISRVEAGDEA DYVCQVWDNDSHRVFGGTKLTVL	Clon 305 scFv
266	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGGRSTDHADYVKGRFTISRDNKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVS NVEYYFDYWAQGTLVTVSSQSVLTQPPSVVAPGQTARITCGGSRFNIGSNT VNWYQLPGTAPKLLIYNNQRPSGVPDFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEA DYCAAWDDSLNGYVFGTGTKLTVL	Clon 366 scFv
267	QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGF IRSKAYGGTTEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAKD FEVREAHLSYFDYWGQGTLVTVSSQSVLTQPPSVVAPGQTARITCGGNRI GTKAVHWYQQKSGQAPVLLVRRDTRPSGSLRDSLAPTLGT ₃₀₈ ATLTISGV EAGDEADYYQVWDSDDHRVFGGTKLTVL	Clon 461 scFv
268	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGF IRSKAYGGTTEYAAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAKD FEVREAHLSYFDYWGQGTLVTVSSQSVLTQPPSVVAPGQTARITCGGNRI GTKAVHWYQQKSGQAPVLLVRRDTRPSGSLRDSLAPTLGT ₃₀₈ ATLTISGV EAGDEADYYQVWDSDDHRVFGGTKLTVL	Clon 461 scFv
269	GYTFTSY	Clon 83, 83B CDR-H1
270	GFTFGDY	Clon 298, V70, 350, 305, 366, 461, V68, V102, V181 CDR-H1
271	GFTFSNA	Clon 48, V353, 7, 81, 16, V18, 40, 20, 43, V9, V163, V95, V312, V357, V397 CDR-H1
272	GFTFSTS	Clon V71 CDR-H1
273	GFTFSSY	Clon V86, V278, V282, V365, V420, V336 CDR-H1
274	GFTFQXaaR	Clon 65 CDR-H1
275	GFTFDTF	Clon V128 CDR-H1
276	GFTFINA	Clon V224 CDR-H1
277	GLTFSRT	Clon V316 CDR-H1

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
278	GGSFSGY	Clon V331, V345 CDR-H1
279	GGTFSSY	Clon V355 CDR-H1
280	GFTFQXaaRLDE	Clon 65 CDR-H1
281	GFTFSTSAMS	Clon V71 CDR-H1
282	GFTFSSYAMS	Clon 86, V278, V365 CDR-H1
283	GFTFDTFWMS	Clon V128 CDR-H1
284	GFTFINAWMS	Clon V224 CDR-H1
285	GLTFSRTWMS	Clon V316 CDR-H1
286	GGSFSGYYWS	Clon V331 CDR-H1
287	GGTFSSYAIS	Clon V355 CDR-H1
288	GFTFSSYWMS	Clon V282, V420 CDR-H1
289	GGSFSGYYWS	Clon V345 CDR-H1
290	GFTFSSYAMH	Clon V336 CDR-H1
291	KSKTDGGT	Clon V353, V48, V81, V16, V65, V18, V40, V20, V43, 9, 128, V224, V163, V95, V312, V357, V397 CDR-H2
292	SGSGRS	Clon V298, V70, V350, V305, V366 CDR-H2
293	NPSSGS	Clon V83 CDR-H2
294	NPNGGS	Clon V83B CDR-H2
295	RSKTDGGT	Clon 7 CDR-H2
296	RSKAYGGT	Clon V68, V102, 461, 181 CDR-H2
297	STDGAT	Clon V71 CDR-H2
298	SGSSGS	Clon V86, V278, V365 CDR-H2
299	NDDGSE	Clon V316 CDR-H2
300	NHSGS	Clon V331, V345 CDR-H2
301	IPIFGT	Clon V355 CDR-H2
302	KQDGSE	Clon V282, V420 CDR-H2

(continuación)

SEQ ID NO:	Secuencia	Descripción
303	SYDGS	Clon V336 CDR-H2
304	RIKSKTDGGTTD	Clon V353, V48, V81, V16, V65, V18, V40, V20, V43, 9, 128, V224, V163, V95, V312, V357, V397 CDR-H2
305	SISGGRSTD	Clon 298, V70, V350, V305, V366 CDR-H2
306	IINPSGGSTS	Clon V83 CDR-H2
307	IINPNGGSTS	Clon V83B CDR-H2
308	RIRSKTDGGTTD	Clon 7 CDR-H2
309	FIRSKAYGGTTE	Clon V68, V102, V181, 461 CDR-H2
310	TISTDGATTW	Clon V71 CDR-H2
311	AISGGGSTY	Clon V86, V278, V365 CDR-H2
312	SINDDGSEKY	Clon V316 CDR-H2
313	KINHSNSTN	Clon V331 CDR-H2
314	GIPIFGTAN	Clon V355 CDR-H2
315	NIKQDGSEKY	Clon V282, V420 CDR-H2
316	EINHSNSTN	Clon V345 CDR-H2
317	VISYDGSTN	Clon V336 CDR-H2
318	RIRSKTDGGTTDYAALVKG	Clon 7 CDR-H2

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Juno Therapeutics, Inc.

5 <120> ANTICUERPOS Y RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS ESPECÍFICOS PARA ROR1

<130> PE958541EP

<140> Todavía sin asignar

10 <141> Simultáneamente con el presente documento

<150> US 62/104.664

<151> 16/01/2015

15 <160> 318

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

<210> 1

20 <211> 720

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

25 <223> Clon 83 scFv

<400> 1

```

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatagc 300
agctatgatg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ctccaggtgga 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggatcgg ccatccagtt gacccaatct 420
ccttccaccc tgtctgcatc ttagggagac agagtcacca tcaattgcca ggcgagtcag 480
gacatcagca attatttaaa ttggtatcag cagaaaccag ggaaagcccc taaactcctg 540
atcaacgatg catcctatct ggagacaggg gtcccatcaa ggttcagtgg aagtggatct 600
gggacagatt ttactttaac catcagcagc ctgagcctg aagatattgc aacatattac 660
tgtcaacagt atgaaagtct cccgtacact tttggccagg ggaccaagct ggagatcaaa 720

```

30

<210> 2

<211> 240

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35

<220>

<223> Clon 83 scFv

<400> 2

40

```

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

```

ES 2 818 103 T3

Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Tyr	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu
		130				135					140				
Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln
145					150					155					160
Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala
			165					170						175	
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Asn	Asp	Ala	Ser	Tyr	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro
		180					185						190		
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
		195					200					205			
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr
	210					215					220				
Glu	Ser	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
225					230					235					240

<210> 3
 <211> 726
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> Clon 298 scFv

10

<400> 3

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaaggg ggctggagtg ggtctcaagt attagtggta gtggtcgtag cacagaccac 180
gcagactacg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtatat 240
ctgcaaataa acaggctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aaaagtcagt 300
aactacgagt attactttga ctactgggcc caggaaccc tggtcaccgt ctcctcaggt 360
ggagggcggt cagggcgagg tggctctggc ggtggcggat cggaaattgt gctgactcag 420
tctccctcgg tgtcagtggc cccaggacag acggccagaa ttacctgtgg gggagcaaac 480
attggatctg agagtgtcaa ctggtaccag tggaagtccg gccaggttcc tgtcttggtc 540
gtctctgaca ctaccgaccg accctcaggg atccctgggc gattcactgg caccgggtct 600
gggaccacgg ccaccttgac catcagtggt gtcgaagccg gggatgaggg cgactatcac 660
tgtcaggtgt gggatgacac tggatgatcat cctgtcttcg gcggagggac caagctgacc 720
gtccta                                           726
  
```

15

<210> 4
 <211> 242
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<220>
 <223> Clon 298 scFv

<400> 4

ES 2 818 103 T3

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

5 <210> 5
 <211> 741
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 48 scFv

<400> 5

caggtcacct tgaaggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt cggccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggttgccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
 gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
 ctgtatctgc aatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgaga 300
 gatttcggac gatggagcta ctactttgac tactggagcc agggaaaccct ggtcaccgtc 360
 tcctcaggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctctggcg gtggcggatc gcagtctgtg 420
 ctgactcagc catcctcagt gtctgggacc cccgggcaga gggtcaccat ctcttgttct 480
 ggaagcagct ccaacatcgg aagtaattat gtatactggt accagcagct cccaggaacg 540
 gccccaaac tcctcatcta taggaataat cagcggccct caggggtccc tgaccgattc 600
 tctggctcca agtctggcac ctcagcctcc ctggccatca gtgggctccg gtccgaggat 660
 gaggtgatt attactgtgc agcatgggat gacagcctga gtggtgtggt attcggcgga 720
 gggaccaagc tcaccgtcct a 741

15 <210> 6
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>

ES 2 818 103 T3

<223> Clon 48 scFv

<400> 6

5
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
 50 55 60
 Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro
 130 135 140
 Ser Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser
 145 150 155 160
 Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg
 180 185 190
 Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
 195 200 205
 Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
 210 215 220
 Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 245

<210> 7

<211> 357

10 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon V70 VH

15 <400> 7

caggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcca tgagctgggt cgcagggt 120
 ccaggaagg ggctggagt ggtctcaagt attagtggta gtggtcgtag cacagaccac 180
 gcagactacg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtatat 240
 ctgcaaatga acaggctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aaaagtcagt 300
 aactacgagt attactttga ctactgggcc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

20 <210> 8

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <220>

<223> Clon V70 VH

<400> 8

ES 2 818 103 T3

```

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

```

5 <210> 9
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon V353 VH
 <400> 9

```

caggtcacct tgaaggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctggggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt cgccaggct 120
ccaggaaggg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgaga 300
gatttcggac gatggggcta ctactttgac tactggagcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

```

15 <210> 10
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon V353 VH

25 <400> 10

```

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

```

ES 2 818 103 T3

<210> 11
 <211> 720
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> Clon 83B scFv

10

<400> 11

```

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta atggtggtag cacaagctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatagc 300

agctatgatg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ctgagggtga 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggatcgg ccatccagtt gaccaaatct 420
ccttccaccc tgtctgcatc tgtaggagac agagtcacca tcacttgcca ggcgagtcag 480
gacatcagca attattttaa ttggtatcag cagaaaccag ggaaagcccc taaactcctg 540
atcaacgatg catcctatct ggagacaggg gtcccatcaa ggttcagtgg aagtggatct 600
gggacagatt ttactttaac catcagcagc ctgcagcctg aagatattgc aacatattac 660
tgtcaacagt atgaaagtct cccgtacact tttggccagg ggaccaagct ggagatcaaa 720
  
```

15

<210> 12
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<220>
 <223> Clon 83B scFv

<400> 12

ES 2 818 103 T3

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

<210> 13
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon 48 VH

<400> 13

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

<210> 14
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 818 103 T3

<220>
<223> Clon 48 VL

<400> 14

5

```

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

<210> 15
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<220>
<223> Clon 298 VH

<400> 15

15

```

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

<210> 16
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20

<220>
<223> Clon 298 VL

<400> 16

25

30

ES 2 818 103 T3

```

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

```

5 <210> 17
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 83 VH
 <400> 17

```

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

```

15 <210> 18
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 83, 83B VL
 <400> 18

ES 2 818 103 T3

```

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

```

5 <210> 19
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 83B VH

<400> 19

```

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

```

15 <210> 20
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 83, 83B CDR-H1

<400> 20

```

Ser Tyr Tyr Met His
 1           5

```

25 <210> 21
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <220>
 <223> Clon 83 CDR-H2

35 <400> 21

ES 2 818 103 T3

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

5 <210> 22
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 83, 83B CDR-H3
 <400> 22

Asp Ser Ser Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5

15 <210> 23
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 83, 83B CDR-L1
 <400> 23

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

25 <210> 24
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <220>
 <223> Clon 83, 83B CDR-L2
 <400> 24

Asp Ala Ser Tyr Leu Glu Thr
 1 5

35 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <223> Clon 83, 83B CDR-L3
 <400> 25

Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Tyr Thr
 1 5

45 <210> 26
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <220>
 <223> Clon 83B CDR-H2

ES 2 818 103 T3

<400> 26

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

5 <210> 27
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 298, V70 CDR-H1

<400> 27

Asp Tyr Ala Met Ser
 1 5

15 <210> 28
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 298, V70 CDR-H2

25 <400> 28

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

30 <210> 29
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <223> Clon 298, 305, 350, 366, V70 CDR-H3

<400> 29

Val Ser Asn Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

40 <210> 30
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <220>
 <223> Clon 298 CDR-L1

<400> 30

Gly Gly Ser Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val Asn
 1 5 10

50 <210> 31
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <220>

ES 2 818 103 T3

<223> Clon 298 CDR-L2

<400> 31

Asp Thr Thr Asp Arg Pro Ser
1 5

5

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon 298 CDR-L3

15

<400> 32

Gln Val Trp Asp Asp Thr Gly Asp His Pro Val
1 5 10

20

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

25 <223> Clon 48, V353 CDR-H1

<400> 33

Asn Ala Trp Met Ser
1 5

30

<210> 34

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

35

<220>

<223> Clon 48, V353 CDR-H2

<400> 34

40

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

<210> 35

<211> 11

45 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

50 <223> Clones 16, 20, 43, 48, 40, 65, 81, 7, V128, V18 CDR-H3

<400> 35

Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

55

<210> 36

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 818 103 T3

<220>
 <223> Clon 48 CDR-L1

 <400> 36
 5 Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
 1 5 10

 <210> 37
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> Clon 48 CDR-L2
 15 <400> 37

 Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

 20 <210> 38
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 25 <220>
 <223> Clones 43, 48 CDR-L3

 <400> 38

 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val
 1 5 10
 30

 <210> 39
 <211> 11
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> Clon 305 CDR-L3
 40 <400> 39

 Gln Val Trp Asp Asn Asp Ser Asp His Arg Val
 1 5 10

 <210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> Clon 350 CDR-L3
 50 <400> 40

 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn His Val
 1 5
 55

 <210> 41
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60

 <220>

ES 2 818 103 T3

<223> Clon 20 CDR-L3
 <400> 41

5 Gln Gln Leu Lys Ser Arg Pro Leu Ser
 1 5

<210> 42
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon 16 CDR-L3

15 <400> 42

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

20 <210> 43
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 25 <223> Clon 366 CDR-L3

<400> 43

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

30 <210> 44
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <223> Clon 40 CDR-L3

<400> 44

40 Gln Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Leu Met
 1 5

<210> 45
 <211> 14
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon 461 CDR-H3

50 <400> 45

Asp Phe Glu Val Arg Glu Ala His Leu Ser Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

55 <210> 46
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60 <220>
 <223> Clon 461 CDR-L3

ES 2 818 103 T3

<400> 46

	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Ser	Asp	His	Arg	Val
	1				5					10	

5

<210> 47
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<220>
 <223> Clon 65 CDR-L3

<400> 47

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

15

<210> 48
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<220>
 <223> Clon 81 CDR-L3

25

<400> 48

	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Ser	Asp	His	Tyr	Val
	1				5					10	

30

<210> 49
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35

<220>
 <223> Clon 7 CDR-L3

<400> 49

	Gln	Ala	Trp	Asp	Ser	Ser	Thr	Val	Val
	1				5				

40

<210> 50
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45

<220>
 <223> Clon V420 CDR-H3

<400> 50

	Val	Asn	Gly	Gly	Glu	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr
	1				5					10

50

<210> 51
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55

<220>
 <223> Clon V282 CDR-H3

60

ES 2 818 103 T3

<400> 51

Val Arg Gly Ser Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

5

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<220>
<223> Clon V353 CDR-H3

<400> 52

15

Asp Phe Gly Arg Trp Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 53
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20

<220>
<223> Clon V163 CDR-H3

25

<400> 53

Gln Gly Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Val Glu Val Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

30

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

35

<220>
<223> Clon V355 CDR-H3

<400> 54

Ile Thr Pro Pro Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

40

<210> 55
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

45

<220>
<223> Clon V224 CDR-H3

<400> 55

50

Thr Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Glu Ser Leu Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

55

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

60

<220>
<223> Clon V95 CDR-H3

ES 2 818 103 T3

<400> 56

Gly Ser Gly Glu Leu Arg Phe Leu Glu Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10 15

5 <210> 57
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon V316 CDR-H3

<400> 57

Val Asp Ser Glu Arg Phe Leu Glu Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

15 <210> 58
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon V331 CDR-H3

25 <400> 58

Gly Gln Ile Ala Ala His Val Trp Gly Trp Phe Asp Pro
 1 5 10

30 <210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <223> Clon V357 CDR-H3

<400> 59

Asp Met Val Gly Ala Trp Leu Val Leu Ser Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

40 <210> 60
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <220>
 <223> Clon V397 CDR-H3

<400> 60

Ala Lys Gly Leu Trp Phe Gly Glu Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

55 <210> 61
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60 <220>
 <223> Clon V312 CDR-H3

ES 2 818 103 T3

<400> 61

Thr Ser Arg Gly Arg Phe Leu Glu Trp Leu Leu Phe Asp Tyr
 1 5 10

5 <210> 62
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon V278 CDR-H3

<400> 62

Glu Arg Ser Arg Trp Gly Asp Asn Trp Phe Asp Pro
 1 5 10

15 <210> 63
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon V86 CDR-H3

25 <400> 63

Val Ile Phe Gly Val Val Asn Ile Pro Asp Tyr
 1 5 10

30 <210> 64
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <223> Clon V102 CDR-H3

<400> 64

Val Gly Pro Ser Trp Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

40 <210> 65
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <220>
 <223> Clon V365 CDR-H3

50 <400> 65

Gly Ile Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Glu Ile Trp Thr Phe Asp Tyr
 1 5 10 15

55 <210> 66
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60 <220>
 <223> Clon V181 CDR-H3

ES 2 818 103 T3

<400> 66

Asp Phe Glu Val Arg Glu Ala His Leu Ser Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

5

<210> 67
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<220>
 <223> Clon V71 CDR-H3

<400> 67

15

Val Leu Arg Ser Gly Phe Leu Glu Trp Asn Leu Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 68
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<220>
 <223> Clon V68 CDR-H3

25

<400> 68

Asp Phe Glu Val Arg Gly Ala His Leu Ser Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

30

<210> 69
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35

<220>
 <223> Clon V336 CDR-H3

<400> 69

Val Tyr Gly Tyr Asp Tyr Arg Asp Phe Gly Trp Phe Asp Pro
 1 5 10

40

<210> 70
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45

<220>
 <223> Clon V9 CDR-h:

<400> 70

50

Gly Ser Asn Glu Arg Phe Leu Glu Trp Leu Asn Phe Asp Tyr
 1 5 10

55

<210> 71
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60

<220>
 <223> Clon V345 CDR-H3

ES 2 818 103 T3

<400> 71

Gly Pro Leu Arg Pro Gln Lys Val Leu Pro Phe Gln Ile
1 5 10

5

<210> 72
<211> 12
<212> PRT
<213> Conejo

10

<220>
<223> R12 CDR-H3

<400> 72

15

Asp Ser Tyr Ala Asp Asp Gly Ala Leu Phe Asn Ile
1 5 10

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> Conejo

20

<220>
<223> R12 CDR-L3

25

<400> 73

Gly Ala Asp Tyr Ile Gly Gly Tyr Val
1 5

30

<210> 74
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

35

<220>
<223> Clon 83, 83B CDR-H1

<400> 74

40

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser
1 5

<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

45

<220>
<223> Clon 83, 83B CDR-H1

<400> 75

50

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 76
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55

<220>
<223> Clon 298, V70 CDR-H1

60

ES 2 818 103 T3

<400> 76

Gly Phe Thr Phe Gly Asp
1 5

5 <210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <220>
<223> Clon 298, V70 CDR-H1

<400> 77

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser
1 5 10

15 <210> 78
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <220>
<223> Clon 48, V353 CDR-H1

25 <400> 78

Gly Phe Thr Phe Ser Asn
1 5

30 <210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

35 <220>
<223> Clon 48, V353 CDR-H1

<400> 79

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser
1 5 10

40 <210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

45 <220>
<223> Clon 83 CDR-H2

<400> 80

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser
1 5

50 <210> 81
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55 <220>
<223> Clon 298, V70 CDR-H2

60 <400> 81

ES 2 818 103 T3

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Ser
 1 5

5 <210> 82
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 48, V353 CDR -H2
 <400> 82

Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr
 1 5 10

15 <210> 83
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 83B CDR-H2
 <400> 83

25 Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Ser
 1 5

30 <210> 84
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Conejo

35 <220>
 <223> R12 scFv
 <400> 84

ES 2 818 103 T3

Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ala Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Ala Thr Ile Tyr Pro Ser Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Val
 50 55 60
 Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Asp
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Arg Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ser Tyr Ala Asp Asp Gly Ala Leu Phe Asn Ile Trp Gly
 100 105 110
 Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro
 130 135 140
 Ser Val Ser Ala Ala Leu Gly Ser Pro Ala Lys Ile Thr Cys Thr Leu
 145 150 155 160
 Ser Ser Ala His Lys Thr Asp Thr Ile Asp Trp Tyr Gln Gln Leu Gln
 165 170 175
 Gly Glu Ala Pro Arg Tyr Leu Met Gln Val Gln Ser Asp Gly Ser Tyr
 180 185 190
 Thr Lys Arg Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly
 195 200 205
 Ala Asp Arg Tyr Leu Ile Ile Pro Ser Val Gln Ala Asp Asp Glu Ala
 210 215 220
 Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Asp Tyr Ile Gly Gly Tyr Val Phe Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Thr Gln Leu Thr Val Thr Gly
 245

<210> 85
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Conejo

5

<220>
 <223> R12 VH

10

<400> 85

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

15

<210> 86
 <211> 112
 <212> PRT

ES 2 818 103 T3

<213> Conejo

<220>

<223> R12 VL

5

<400> 86

```

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

10

<210> 87

<211> 5

<212> PRT

<213> Conejo

15

<220>

<223> R12 CDR-H1

<400> 87

```

Ala Tyr Tyr Met Ser
 1           5
    
```

20

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

25

<213> Conejo

<220>

<223> R12 CDR-H2

30

<400> 88

```

Thr Ile Tyr Pro Ser Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Val Asn
 1           5           10           15
Gly
    
```

35

<210> 89

<211> 12

<212> PRT

<213> Conejo

40

<220>

<223> R12 CDR-L1

<400> 89

```

Thr Leu Ser Ser Ala His Lys Thr Asp Thr Ile Asp
 1           5           10
    
```

45

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

ES 2 818 103 T3

<213> Conejo

<220>

<223> R12 CDR-L2

5 <400> 90

Gly Ser Tyr Thr Lys Arg Pro
1 5

10 <210> 91
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Enlazador sintético

<400> 91

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

20 <210> 92
<211> 16
<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<220>
<223> Consenso CDR-H3

30 <220>
<221> VARIANTE
<222> 1
<223> Xaa = D, V, Q, I, T, G, A o E

35 <220>
<221> VARIANTE
<222> 2
<223> Xaa = S, F, N, R, G, T, Y, D, Q, M, K, I, L o P

40 <220>
<221> VARIANTE
<222> 3
<223> Xaa = S, N, G, E, D, P, I, V, R, F, N o L

45 <220>
<221> VARIANTE
<222> 4
<223> Xaa = Y, R, V, G, S, P, E, A o L

50 <220>
<221> VARIANTE
<222> 5
<223> Xaa = D, E, W, R, S, L, A, V, G o P

55 <220>
<221> VARIANTE
<222> 6
<223> Xaa = A, W, S, E, G, Y, R, F, H, V, D, S o Q

60 <220>
<221> VARIANTE
<222> 7
<223> Xaa = F, Y, A, W, L, G, D, V, N, S, K o R

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 8
 <223> Xaa = F, Y, H, E, L, W, V, N, I, D o nulo
 5

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 9
 <223> Xaa = F, L, V, S, E, W, G, P, Y o nulo
 10

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 10
 <223> Xaa = S, E, L, Y, W, F, N, G, P o nulo
 15

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 11
 <223> Xaa = Y, V, L, F, I, W, N o nulo
 20

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 12
 <223> Xaa = F, Y, W o nulo
 25

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 13
 <223> Xaa = Y, F, T o nulo
 30

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 14
 <223> Xaa = F o nulo
 35

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 15
 <223> Xaa = D o Q
 40

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 16
 <223> Xaa = I, Y o P
 45

<400> 92

 Xaa
 1 5 10 15

<210> 93
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50

<220>
 <223> Consenso CDR-H3
 55

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = D o V
 60

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 2
 65

<223> Xaa = S o F
 <220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> 3
 <223> Xaa = S, N, G o E
 <220>
 <221> VARIANTE
 10 <222> 4
 <223> Xaa = Y, R o V
 <220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> 5
 <223> Xaa = D, E, W o R
 <220>
 <221> VARIANTE
 20 <222> 6
 <223> Xaa = A, Y, S o E
 <220>
 <221> VARIANTE
 25 <222> 7
 <223> Xaa = F, Y o A
 <220>
 <221> VARIANTE
 30 <222> 8
 <223> Xaa = F, Y, H o nulo
 <220>
 <221> VARIANTE
 35 <222> 9
 <223> Xaa = F, L o nulo
 <220>
 <221> VARIANTE
 40 <222> 10
 <223> Xaa = S o nulo
 <220>
 <221> VARIANTE
 45 <222> 11
 <223> Xaa = Y o nulo
 <220>
 <221> VARIANTE
 50 <222> 12
 <223> Xaa = F o nulo
 <220>
 <221> VARIANTE
 55 <222> 14
 <223> Xaa = I o Y
 <400> 93
 Xaa Asp Xaa
 60 1 5 10
 <210> 94
 <211> 11
 <212> PRT
 65 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Consenso CDR-H3

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = V o D

10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 2
 <223> Xaa = S o F

15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 3
 <223> Xaa = N o G

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4
 <223> Xaa = Y o R

25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 <223> Xaa = E o W

30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 <223> Xaa = Y o G

35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 8
 <223> Xaa = F o Y

40 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 9
 <223> Xaa = F o nulo

45 <400> 94

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Tyr	Xaa	Xaa	Asp	Tyr
1				5					10	

50 <210> 95
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <220>
 <223> Consenso CDR-H1

60 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = S, D o N

65 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 2
 <223> Xaa = Y o A

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 3
 5 <223> Xaa = Y, A o W

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 10 <223> Xaa = H o S

<400> 95

Xaa Xaa Xaa Met Xaa
 1 5

15

<210> 96
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<220>
 <223> Consenso CDR-H2

25

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = I, S o R

30

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 3
 <223> Xaa = N, S o K

35

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4
 <223> Xaa = P, G o S

40

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 <223> Xaa = K o nulo

45

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 <223> Xaa = T o nulo

50

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 7
 <223> Xaa = S, D o N

55

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 9
 <223> Xaa = G o R

60

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 10
 <223> Xaa = S o T

65

<220>
 <221> VARIANTE

<213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Consenso CDR-H2
 5
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = I, S o R
 10
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 3
 <223> Xaa = N, S o K
 15
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4
 <223> Xaa = P, G o S
 20
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 <223> Xaa = K o nulo
 25
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 <223> Xaa = T o nulo
 30
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 7
 <223> Xaa = S, D o N
 35
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 9
 <223> Xaa = G o R
 40
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 10
 <223> Xaa = S o T
 45
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 12
 <223> Xaa = S o D
 50
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 13
 <223> Xaa = Y o H
 55
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 15
 <223> Xaa = Q, D o A
 60
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 16
 <223> Xaa = K, Y o P
 65
 <220>

<221> VARIANTE
 <222> 17
 <223> Xaa = F o V

5

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 18
 <223> Xaa = Q o K

10

<400> 98

	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Xaa	Xaa	Thr	Xaa	Xaa	Ala	Xaa	Xaa
	1				5				10					15		
	Xaa	Xaa	Gly													

<210> 99
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<220>
 <223> Consenso CDR-L3

20

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = Q, A o K

25

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 2
 <223> Xaa = Q, V, A o S

30

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 3
 <223> Xaa = Y, W o L

35

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4
 <223> Xaa = E, D, K o N

40

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 <223> Xaa = S, D, N o G

45

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 <223> Xaa = L, T, S, D, R o Y

50

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 7
 <223> Xaa = P, G, L, S, N o T

55

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 8
 <223> Xaa = D, S, N o nulo

60

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 9

ES 2 818 103 T3

<223> Xaa = H, G, L o nulo
 <220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> 10
 <223> Xaa = Y, P, V, R, H o L
 <220>
 <221> VARIANTE
 10 <222> 11
 <223> Xaa = T, V, S o M
 <400> 99
 Xaa
 15 1 5 10
 <210> 100
 <211> 11
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Consenso CDR-L3
 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = Q o A
 30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 2
 <223> Xaa = Q, V o A
 35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 3
 <223> Xaa = Y o W
 40 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4
 <223> Xaa = E o D
 45 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 <223> Xaa = S o D
 50 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 <223> Xaa = L, T o S
 55 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 7
 <223> Xaa = P, G o L
 60 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 8
 <223> Xaa = D, S o nulo

ES 2 818 103 T3

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 9
 <223> Xaa = H, G o nulo
 5

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 10
 <223> Xaa = Y, P o V
 10

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 11
 <223> Xaa = T o V
 15

<400> 100

Xaa											
1				5						10	

20 <210> 101
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <223> Consenso CDR-L1

30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = Q, G o S

35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 2
 <223> Xaa = A o G

40 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4
 <223> Xaa = Q, N o S

45 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 <223> Xaa = S o nulo

50 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 <223> Xaa = N o nulo

55 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 7
 <223> Xaa = D o I

60 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 8
 <223> Xaa = I o G

65 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 10

ES 2 818 103 T3

<223> Xaa = N o E
 <220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> 11
 <223> Xaa = Y o S
 <220>
 <221> VARIANTE
 10 <222> 12
 <223> Xaa = L o V
 <220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> 13
 <223> Xaa = N o Y
 <400> 101
 <210> 102
 <211> 7
 <212> PRT
 20 Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Consenso CDR-L2
 30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = D o R
 35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 2
 <223> Xaa = A, T o N
 40 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 3
 <223> Xaa = S, T o N
 45 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4
 <223> Xaa = Y, D o Q
 50 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 <223> Xaa = L o R
 55 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 <223> Xaa = E o P
 60 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 7
 <223> Xaa = T o S
 65 <400> 102

ES 2 818 103 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

5 <210> 103
 <211> 908
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> ROR1 humano, N.º de GenBank NP_005003.2

<400> 103

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

15

ES 2 818 103 T3

Thr Ile Tyr Gly Ser Arg Leu Arg Ile Arg Asn Leu Asp Thr Thr Asp
 85 90 95
 Thr Gly Tyr Phe Gln Cys Val Ala Thr Asn Gly Lys Glu Val Val Ser
 100 105 110
 Ser Thr Gly Val Leu Phe Val Lys Phe Gly Pro Pro Pro Thr Ala Ser
 115 120 125
 Pro Gly Tyr Ser Asp Glu Tyr Glu Glu Asp Gly Phe Cys Gln Pro Tyr
 130 135 140
 Arg Gly Ile Ala Cys Ala Arg Phe Ile Gly Asn Arg Thr Val Tyr Met
 145 150 155 160
 Glu Ser Leu His Met Gln Gly Glu Ile Glu Asn Gln Ile Thr Ala Ala
 165 170 175
 Phe Thr Met Ile Gly Thr Ser Ser His Leu Ser Asp Lys Cys Ser Gln
 180 185 190
 Phe Ala Ile Pro Ser Leu Cys His Tyr Ala Phe Pro Tyr Cys Asp Glu
 195 200 205
 Thr Ser Ser Val Pro Lys Pro Arg Asp Leu Cys Arg Asp Glu Cys Glu
 210 215 220
 Ile Leu Glu Asn Val Leu Cys Gln Thr Glu Tyr Ile Phe Ala Arg Ser
 225 230 235 240
 Asn Pro Met Ile Leu Met Arg Leu Lys Leu Pro Asn Cys Glu Asp Leu
 245 250 255
 Pro Gln Pro Glu Ser Pro Glu Ala Ala Asn Cys Ile Arg Ile Gly Ile
 260 265 270
 Pro Met Ala Asp Pro Ile Asn Lys Asn His Lys Cys Tyr Asn Ser Thr
 275 280 285
 Gly Val Asp Tyr Arg Gly Thr Val Ser Val Thr Lys Ser Gly Arg Gln
 290 295 300
 Cys Gln Pro Trp Asn Ser Gln Tyr Pro His Thr His Thr Phe Thr Ala
 305 310 315 320
 Leu Arg Phe Pro Glu Leu Asn Gly Gly His Ser Tyr Cys Arg Asn Pro
 325 330 335
 Gly Asn Gln Lys Glu Ala Pro Trp Cys Phe Thr Leu Asp Glu Asn Phe
 340 345 350
 Lys Ser Asp Leu Cys Asp Ile Pro Ala Cys Asp Ser Lys Asp Ser Lys
 355 360 365
 Glu Lys Asn Lys Met Glu Ile Leu Tyr Ile Leu Val Pro Ser Val Ala
 370 375 380
 Ile Pro Leu Ala Ile Ala Leu Leu Phe Phe Phe Ile Cys Val Cys Arg
 385 390 395 400
 Asn Asn Gln Lys Ser Ser Ser Ala Pro Val Gln Arg Gln Pro Lys His
 405 410 415
 Val Arg Gly Gln Asn Val Glu Met Ser Met Leu Asn Ala Tyr Lys Pro
 420 425 430
 Lys Ser Lys Ala Lys Glu Leu Pro Leu Ser Ala Val Arg Phe Met Glu
 435 440 445
 Glu Leu Gly Glu Cys Ala Phe Gly Lys Ile Tyr Lys Gly His Leu Tyr
 450 455 460
 Leu Pro Gly Met Asp His Ala Gln Leu Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys
 465 470 475 480
 Asp Tyr Asn Asn Pro Gln Gln Trp Thr Glu Phe Gln Gln Glu Ala Ser
 485 490 495
 Leu Met Ala Glu Leu His His Pro Asn Ile Val Cys Leu Leu Gly Ala
 500 505 510
 Val Thr Gln Glu Gln Pro Val Cys Met Leu Phe Glu Tyr Ile Asn Gln
 515 520 525
 Gly Asp Leu His Glu Phe Leu Ile Met Arg Ser Pro His Ser Asp Val
 530 535 540
 Gly Cys Ser Ser Asp Glu Asp Gly Thr Val Lys Ser Ser Leu Asp His
 545 550 555 560
 Gly Asp Phe Leu His Ile Ala Ile Gln Ile Ala Ala Gly Met Glu Tyr
 565 570 575
 Leu Ser Ser His Phe Phe Val His Lys Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile

ES 2 818 103 T3

			580					585				590			
Leu	Ile	Gly	Glu	Gln	Leu	His	Val	Lys	Ile	Ser	Asp	Leu	Gly	Leu	Ser
		595					600					605			
Arg	Glu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Val	Gln	Ser	Lys	Ser	Leu
	610					615					620				
Leu	Pro	Ile	Arg	Trp	Met	Pro	Pro	Glu	Ala	Ile	Met	Tyr	Gly	Lys	Phe
625					630					635					640
Ser	Ser	Asp	Ser	Asp	Ile	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Val	Leu	Trp	Glu	Ile
				645					650					655	
Phe	Ser	Phe	Gly	Leu	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Gly	Phe	Ser	Asn	Gln	Glu	Val
			660					665					670		
Ile	Glu	Met	Val	Arg	Lys	Arg	Gln	Leu	Leu	Pro	Cys	Ser	Glu	Asp	Cys
		675					680					685			
Pro	Pro	Arg	Met	Tyr	Ser	Leu	Met	Thr	Glu	Cys	Trp	Asn	Glu	Ile	Pro
	690					695						700			
Ser	Arg	Arg	Pro	Arg	Phe	Lys	Asp	Ile	His	Val	Arg	Leu	Arg	Ser	Trp
705					710					715					720
Glu	Gly	Leu	Ser	Ser	His	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Pro	Ser	Gly	Gly	Asn
				725					730					735	
Ala	Thr	Thr	Gln	Thr	Thr	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Pro	Val	Ser	Asn	Leu
			740					745					750		
Ser	Asn	Pro	Arg	Tyr	Pro	Asn	Tyr	Met	Phe	Pro	Ser	Gln	Gly	Ile	Thr
		755					760					765			
Pro	Gln	Gly	Gln	Ile	Ala	Gly	Phe	Ile	Gly	Pro	Pro	Ile	Pro	Gln	Asn
	770					775					780				
Gln	Arg	Phe	Ile	Pro	Ile	Asn	Gly	Tyr	Pro	Ile	Pro	Pro	Gly	Tyr	Ala
785					790					795					800
Ala	Phe	Pro	Ala	Ala	His	Tyr	Gln	Pro	Thr	Gly	Pro	Pro	Arg	Val	Ile
			805						810					815	
Gln	His	Cys	Pro	Pro	Pro	Lys	Ser	Arg	Ser	Pro	Ser	Ser	Ala	Ser	Gly
			820					825					830		
Ser	Thr	Ser	Thr	Gly	His	Val	Thr	Ser	Leu	Pro	Ser	Ser	Gly	Ser	Asn
		835					840					845			
Gln	Glu	Ala	Asn	Ile	Pro	Leu	Leu	Pro	His	Met	Ser	Ile	Pro	Asn	His
	850					855					860				
Pro	Gly	Gly	Met	Gly	Ile	Thr	Val	Phe	Gly	Asn	Lys	Ser	Gln	Lys	Pro
865					870					875					880
Tyr	Lys	Ile	Asp	Ser	Lys	Gln	Ala	Ser	Leu	Leu	Gly	Asp	Ala	Asn	Ile
			885						890					895	
His	Gly	His	Thr	Glu	Ser	Met	Ile	Ser	Ala	Glu	Leu				
			900					905							

<210> 104
 <211> 520
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> ROR1 Isoforma corta

10

<400> 104

ES 2 818 103 T3

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

ES 2 818 103 T3

				85					90				95			
Thr	Gly	Tyr	Phe	Gln	Cys	Val	Ala	Thr	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	Val	Ser	
			100					105					110			
Ser	Thr	Gly	Val	Leu	Phe	Val	Lys	Phe	Gly	Pro	Pro	Pro	Thr	Ala	Ser	
		115					120					125				
Pro	Gly	Tyr	Ser	Asp	Glu	Tyr	Glu	Glu	Asp	Gly	Phe	Cys	Gln	Pro	Tyr	
		130				135					140					
Arg	Gly	Ile	Ala	Cys	Ala	Arg	Phe	Ile	Gly	Asn	Arg	Thr	Val	Tyr	Met	
145					150					155					160	
Glu	Ser	Leu	His	Met	Gln	Gly	Glu	Ile	Glu	Asn	Gln	Ile	Thr	Ala	Ala	
				165					170						175	
Phe	Thr	Met	Ile	Gly	Thr	Ser	Ser	His	Leu	Ser	Asp	Lys	Cys	Ser	Gln	
			180					185					190			
Phe	Ala	Ile	Pro	Ser	Leu	Cys	His	Tyr	Ala	Phe	Pro	Tyr	Cys	Asp	Glu	
		195					200					205				
Thr	Ser	Ser	Val	Pro	Lys	Pro	Arg	Asp	Leu	Cys	Arg	Asp	Glu	Cys	Glu	
		210			215						220					
Ile	Leu	Glu	Asn	Val	Leu	Cys	Gln	Thr	Glu	Tyr	Ile	Phe	Ala	Arg	Ser	
225					230					235					240	
Asn	Pro	Met	Ile	Leu	Met	Arg	Leu	Lys	Leu	Pro	Asn	Cys	Glu	Asp	Leu	
				245					250						255	
Pro	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Glu	Ala	Ala	Asn	Cys	Ile	Arg	Ile	Gly	Ile	
			260					265						270		
Pro	Met	Ala	Asp	Pro	Ile	Asn	Lys	Asn	His	Lys	Cys	Tyr	Asn	Ser	Thr	
		275					280					285				
Gly	Val	Asp	Tyr	Arg	Gly	Thr	Val	Ser	Val	Thr	Lys	Ser	Gly	Arg	Gln	
		290				295					300					
Cys	Gln	Pro	Trp	Asn	Ser	Gln	Tyr	Pro	His	Thr	His	Thr	Phe	Thr	Ala	
305				310						315					320	
Leu	Arg	Phe	Pro	Glu	Leu	Asn	Gly	Gly	His	Ser	Tyr	Cys	Arg	Asn	Pro	
				325					330						335	
Gly	Asn	Gln	Lys	Glu	Ala	Pro	Trp	Cys	Phe	Thr	Leu	Asp	Glu	Asn	Phe	
			340					345					350			
Lys	Ser	Asp	Leu	Cys	Asp	Ile	Pro	Ala	Cys	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Lys	
		355					360					365				
Glu	Lys	Asn	Lys	Met	Glu	Ile	Leu	Tyr	Ile	Leu	Val	Pro	Ser	Val	Ala	
		370				375					380					
Ile	Pro	Leu	Ala	Ile	Ala	Leu	Leu	Phe	Phe	Phe	Ile	Cys	Val	Cys	Arg	
385					390					395					400	
Asn	Asn	Gln	Lys	Ser	Ser	Ser	Ala	Pro	Val	Gln	Arg	Gln	Pro	Lys	His	
			405							410					415	
Val	Arg	Gly	Gln	Asn	Val	Glu	Met	Ser	Met	Leu	Asn	Ala	Tyr	Lys	Pro	
			420					425					430			
Lys	Ser	Lys	Ala	Lys	Glu	Leu	Pro	Leu	Ser	Ala	Val	Arg	Phe	Met	Glu	
		435					440					445				
Glu	Leu	Gly	Glu	Cys	Ala	Phe	Gly	Lys	Ile	Tyr	Lys	Gly	His	Leu	Tyr	
		450				455					460					
Leu	Pro	Gly	Met	Asp	His	Ala	Gln	Leu	Val	Ala	Ile	Lys	Thr	Leu	Lys	
465					470					475					480	
Asp	Tyr	Asn	Asn	Pro	Gln	Gln	Trp	Thr	Glu	Phe	Gln	Gln	Glu	Ala	Ser	
			485						490					495		
Leu	Met	Ala	Glu	Leu	His	His	Pro	Asn	Ile	Val	Cys	Leu	Leu	Gly	Ala	
			500					505						510		
Val	Thr	Gln	Glu	Gln	Pro	Val	Cys									
			515				520									

<210> 105
 <211> 364
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<220>

ES 2 818 103 T3

<223> ROR1 isoforma 3

<400> 105

Gln Glu Thr Glu Leu Ser Val Ser Ala Glu Leu Val Pro Thr Ser Ser
 1 5 10 15
 Trp Asn Ile Ser Ser Glu Leu Asn Lys Asp Ser Tyr Leu Thr Leu Asp
 20 25 30
 Glu Pro Met Asn Asn Ile Thr Thr Ser Leu Gly Gln Thr Ala Glu Leu
 35 40 45
 His Cys Lys Val Ser Gly Asn Pro Pro Pro Thr Ile Arg Trp Phe Lys
 50 55 60
 Asn Asp Ala Pro Val Val Gln Glu Pro Arg Arg Leu Ser Phe Arg Ser
 65 70 75 80
 Thr Ile Tyr Gly Ser Arg Leu Arg Ile Arg Asn Leu Asp Thr Thr Asp
 85 90 95
 Thr Gly Tyr Phe Gln Cys Val Ala Thr Asn Gly Lys Glu Val Val Ser
 100 105 110
 Ser Thr Gly Val Leu Phe Val Lys Phe Gly Pro Pro Pro Thr Ala Ser
 115 120 125
 Pro Gly Tyr Ser Asp Glu Tyr Glu Glu Asp Gly Phe Cys Gln Pro Tyr
 130 135 140
 Arg Gly Ile Ala Cys Ala Arg Phe Ile Gly Asn Arg Thr Val Tyr Met
 145 150 155 160
 Glu Ser Leu His Met Gln Gly Glu Ile Glu Asn Gln Ile Thr Ala Ala
 165 170 175
 Phe Thr Met Ile Gly Thr Ser Ser His Leu Ser Asp Lys Cys Ser Gln
 180 185 190
 Phe Ala Ile Pro Ser Leu Cys His Tyr Ala Phe Pro Tyr Cys Asp Glu
 195 200 205
 Thr Ser Ser Val Pro Lys Pro Arg Asp Leu Cys Arg Asp Glu Cys Glu
 210 215 220
 Ile Leu Glu Asn Val Leu Cys Gln Thr Glu Tyr Ile Phe Ala Arg Ser
 225 230 235 240
 Asn Pro Met Ile Leu Met Arg Leu Lys Leu Pro Asn Cys Glu Asp Leu
 245 250 255
 Pro Gln Pro Glu Ser Pro Glu Ala Ala Asn Cys Ile Arg Ile Gly Ile
 260 265 270
 Pro Met Ala Asp Pro Ile Asn Lys Asn His Lys Cys Tyr Asn Ser Thr
 275 280 285
 Gly Val Asp Tyr Arg Gly Thr Val Ser Val Thr Lys Ser Gly Arg Gln
 290 295 300
 Cys Gln Pro Trp Asn Ser Gln Tyr Pro His Thr His Thr Phe Thr Ala
 305 310 315 320
 Leu Arg Phe Pro Glu Leu Asn Gly Gly His Ser Tyr Cys Arg Asn Pro
 325 330 335
 Gly Asn Gln Lys Glu Ala Pro Trp Cys Phe Thr Leu Asp Glu Asn Phe
 340 345 350
 Lys Ser Asp Leu Cys Asp Ile Pro Ala Cys Gly Lys
 355 360

5

<210> 106

<211> 908

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<220>

<223> ROR1 de ratón, N.º de GenBank NP_038873

15 <400> 106

ES 2 818 103 T3

Gln	Glu	Thr	Glu	Leu	Ser	Val	Ser	Ala	Glu	Leu	Val	Pro	Thr	Ser	Ser
1				5					10					15	
Trp	Asn	Thr	Ser	Ser	Glu	Ile	Asp	Lys	Gly	Ser	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asp

Gly Asp Leu His Glu Phe Leu Ile Met Arg Ser Pro His Ser Asp Val
 530 535 540
 Gly Cys Ser Ser Asp Glu Asp Gly Thr Val Lys Ser Ser Leu Asp His
 545 550 555 560
 Gly Asp Phe Leu His Ile Ala Ile Gln Ile Ala Ala Gly Met Glu Tyr
 565 570 575
 Leu Ser Ser His Phe Phe Val His Lys Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
 580 585 590
 Leu Ile Gly Glu Gln Leu His Val Lys Ile Ser Asp Leu Gly Leu Ser
 595 600 605
 Arg Glu Ile Tyr Ser Ala Asp Tyr Tyr Arg Val Gln Ser Lys Ser Ser
 610 615 620
 Leu Pro Ile Arg Trp Met Pro Pro Glu Ala Ile Met Tyr Gly Lys Phe
 625 630 635 640
 Ser Ser Asp Ser Asp Ile Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp Glu Ile
 645 650 655
 Phe Ser Phe Gly Leu Gln Pro Tyr Tyr Gly Phe Ser Asn Gln Glu Val
 660 665 670
 Ile Glu Met Val Arg Lys Arg Gln Leu Leu Pro Cys Ser Glu Asp Cys
 675 680 685
 Pro Pro Arg Met Tyr Ser Leu Met Thr Glu Cys Trp Asn Glu Ile Pro
 690 695 700
 Ser Arg Arg Pro Arg Phe Lys Asp Ile His Val Arg Leu Arg Ser Trp
 705 710 715 720
 Glu Gly Leu Ser Ser His Thr Ser Ser Thr Thr Pro Ser Gly Gly Asn
 725 730 735
 Ala Thr Thr Gln Thr Thr Ser Leu Ser Ala Ser Pro Val Ser Asn Leu
 740 745 750
 Ser Asn Pro Arg Phe Pro Asn Tyr Met Phe Pro Ser Gln Gly Ile Thr
 755 760 765
 Pro Gln Gly Gln Ile Ala Gly Phe Ile Gly Pro Ala Ile Pro Gln Asn
 770 775 780
 Gln Arg Phe Ile Pro Ile Asn Gly Tyr Pro Ile Pro Pro Gly Tyr Ala
 785 790 795 800
 Ala Phe Pro Ala Ala His Tyr Gln Pro Ala Gly Pro Pro Arg Val Ile
 805 810 815
 Gln His Cys Pro Pro Pro Lys Ser Arg Ser Pro Ser Ser Ala Ser Gly
 820 825 830
 Ser Thr Ser Thr Gly His Val Ala Ser Leu Pro Ser Ser Gly Ser Asn
 835 840 845
 Gln Glu Ala Asn Val Pro Leu Leu Pro His Met Ser Ile Pro Asn His
 850 855 860
 Pro Gly Gly Met Gly Ile Thr Val Phe Gly Asn Lys Ser Gln Lys Pro
 865 870 875 880
 Tyr Lys Ile Asp Ser Lys Gln Ser Ser Leu Leu Gly Asp Ser His Ile
 885 890 895
 His Gly His Thr Glu Ser Met Ile Ser Ala Glu Val
 900 905

<210> 107
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<220>
 <223> espaciador (bisagra IgG4)

<400> 107

gaatctaagt acggaccgcc ctgccccct tgcctt

ES 2 818 103 T3

<210> 108
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético

 10 <220>
 <223> espaciador (bisagra IgG4)

 <400> 108

	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
15	1				5						10	

 <210> 109
 <211> 10
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> Consenso CDR-H3

 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = V o D

 30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 3
 <223> Xaa = S o N

 35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 <223> Xaa = D o E

 40 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 <223> Xaa = Y o A

 45 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 7
 <223> Xaa = F o Y

 50 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 8
 <223> Xaa = F o nulo

 55 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 10
 <223> Xaa = I o Y

 60 <400> 109

	Xaa	Ser	Xaa	Tyr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Asp	Xaa
60	1				5					10

 <210> 110

ES 2 818 103 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <220>
 <223> Consenso CDR-H3

10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 2
 <223> Xaa = S, N o R

15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 3
 <223> Xaa = N o G

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4
 <223> Xaa = Y, G o S

<400> 110

25 Val Xaa Xaa Xaa Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

30 <210> 111
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <220>
 <223> enlazador 4GS

<400> 111

40 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

45 <210> 112
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

50 <220>
 <223> enlazador 3GS

<400> 112

55 Gly Gly Gly Ser
 1

60 <210> 113
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<223> Enlazador

5

<400> 113

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
 1 5 10 15
 Lys Gly

10

<210> 114

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

15

<220>

<223> 2A2 VH

<400> 114

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

20

<210> 115

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

25

<220>

<223> 2A2 VL

30

<400> 115

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

35

<210> 116

ES 2 818 103 T3

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

5

<220>
 <223> 2A2 CDR-H1
 <400> 116

10

Asp Tyr Glu Met His
 1 5

<210> 117
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

15

<220>
 <223> 2A2 CDR-H2

20

<400> 117

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

<210> 118
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

25

<220>
 <223> 2A2 CDR-H3

30

<400> 118

Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ser Phe Thr Tyr
 1 5

35

<210> 119
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

40

<220>
 <223> 2A2 CDR-L1

<400> 119

45

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Ala Val Ala
 1 5 10

<210> 120
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

50

<220>
 <223> 2A2 CDR-L2

55

<400> 120

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
 1 5

ES 2 818 103 T3

<210> 121
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 5
 <220>
 <223> 2A2 CDR-L3
 <400> 121
 10
 Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 122
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Sintético
 20
 <220>
 <223> 99961 VH humanizado
 25
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ala Tyr
 20 25 30
 Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ser Phe Asp Pro Tyr Asp Gly Gly Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
 65 70 75 80
 Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 30
 <210> 123
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Sintético
 40
 <220>
 <223> 99961 VH humanizado
 <400> 123

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

<210> 124
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<220>
 <223> 99961 VH humanizado

<400> 124

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

<210> 125
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<220>
 <223> 99961 VH humanizado

<400> 125

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ala Tyr

ES 2 818 103 T3

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

<210> 126
 <211> 107
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <220>
 <223> 99961 VL humanizado

15 <400> 126

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

20 <210> 127
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

25 <400> 127

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

ES 2 818 103 T3

<220>
 <223> Sintético

5 <220>
 <223> 99961 CDR-H1 humanizado

<400> 130

10 Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ala Tyr Asn Ile His Trp Val Arg Gln
 1 5 10 15

<210> 131
 <211> 18
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <220>
 <223> 99961 CDR-H2 humanizado

<400> 131

25 Gly Ser Phe Asp Pro Tyr Asp Gly Gly Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 1 5 10 15
 Lys Asp

<210> 132
 <211> 23
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <220>
 <223> 99961 CDR-H3 humanizado

<400> 132

40 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly His Gly
 1 5 10 15
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 20

<210> 133
 <211> 8
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

50 <220>
 <223> 99961 CDR-H1 humanizado

<400> 133

55 Gly Tyr Ala Phe Thr Ala Tyr Asn
 1 5

<210> 134
 <211> 8

ES 2 818 103 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Sintético

 <220>
 <223> 99961 CDR-H2 humanizado

 10 <400> 134

 Phe Asp Pro Tyr Asp Gly Gly Ser
 1 5

 <210> 135
 15 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Sintético

 <220>
 <223> 99961 CDR-H3 humanizado

 25 <400> 135

 Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

 <210> 136
 30 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 35 <223> Sintético

 <220>
 <223> 99961 CDR-L1 humanizado

 40 <400> 136

 Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr
 1 5 10

 <210> 137
 45 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Sintético

 <220>
 <223> 99961 CDR-L2 humanizado

 55 <400> 137

 Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly
 1 5 10

 60 <210> 138
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 818 103 T3

<220>
 <223> Sintético

5 <220>
 <223> 99961 CDR-L3 humanizado

<400> 138

10 Cys Gln Gln His Asp Glu Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Glu Gly Thr Lys
 1 5 10 15

<210> 139
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintético

20 <220>
 <223> 99961 CDR-L1 humanizado

<400> 139

25 Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
 1 5

<210> 140
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <220>
 <223> 99961 CDR-L2 humanizado

<400> 140

40 Ser Gly Ser
 1

<210> 141
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintético

50 <220>
 <223> 99961 CDR-L3 humanizado

<400> 141

55 Gln Gln His Asp Glu Ser Pro Tyr
 1 5

<210> 142
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

<220>
<223> Sintético

5 <220>
<223> Espaciador de bisagra CH3

<400> 142

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

10 <210> 143
<211> 229
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintético

20 <220>
<223> Espaciador de bisagra CH2-CH3

<400> 143

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

25

ES 2 818 103 T3

```

      130                      135                      140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145                      150                      155                      160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
      165                      170                      175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
      180                      185                      190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
      195                      200                      205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
      210                      215                      220
Leu Ser Leu Gly Lys
225

```

5 <210> 144
 <211> 282
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> IgD-bisagra-Fc

<400> 144

```

Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr Ala
1 5 10 15
Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro Ala
      20 25 30
Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu Lys
      35 40 45
Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys Pro
      50 55 60
Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val Gln
      65 70 75 80
Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val Gly
      85 90 95
Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys Val
      100 110
Pro Thr Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn Gly
      115 120 125
Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp Asn
      130 135 140
Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro Pro
      145 150 155 160
Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val Lys
      165 170 175
Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala Ser
      180 185 190
Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu Leu
      195 200 205
Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro
      210 215 220
Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser
      225 230 235 240
Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr
      245 250 255
Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg
      260 265 270
Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His
      275 280

```

15 <210> 145
 <211> 27

ES 2 818 103 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
5 <223> CD28, N.º de referencia P10747

<400> 145

Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
1 5 10 15
Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
20 25

10 <210> 146
<211> 66
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <220>
<223> CD28, N.º de referencia P10747

<400> 146

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

25 <210> 147
<211> 41
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <220>
<223> CD28, N.º de referencia P10747

<400> 147

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

35 <210> 148
<211> 41
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <220>
<223> CD28, LL a GG

<400> 148

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15

45

ES 2 818 103 T3

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
 50 55 60
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 65 70 75 80
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 85 90 95
 Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 100 105 110

<210> 152
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> CD3 zeta

10

<400> 152

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

<210> 153
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintético

20

<220>
 <223> T2A

25

<400> 153

Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp
 1 5 10 15
 Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg
 20

<210> 154
 <211> 357
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Sintético

35

<220>
 <223> tEGFR

40

<400> 154

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro
 1 5 10 15
 Ala Phe Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly
 20 25 30
 Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe
 35 40 45
 Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala
 50 55 60
 Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu
 65 70 75 80
 Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile
 85 90 95
 Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu
 100 105 110
 Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala
 115 120 125
 Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu
 130 135 140
 Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr
 145 150 155 160
 Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys
 165 170 175
 Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly
 180 185 190
 Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu
 195 200 205
 Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys
 210 215 220
 Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu
 225 230 235 240
 Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met
 245 250 255
 Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala
 260 265 270
 His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val
 275 280 285
 Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His
 290 295 300
 Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro
 305 310 315 320
 Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala
 325 330 335
 Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly
 340 345 350
 Ile Gly Leu Phe Met
 355

5 <210> 155
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 65 CDR-H1

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1
 15 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 155

ES 2 818 103 T3

		Xaa	Arg	Leu	Asp	Glu
		1				5
5	<210> 156 <211> 5 <212> PRT <213> Homo sapiens					
10	<220> <223> Clon V128 CDR-H1 <400> 156					
		Thr	Phe	Trp	Met	Ser
		1				5
15	<210> 157 <211> 5 <212> PRT <213> Homo sapiens					
20	<220> <223> Clon V71 CDR-H1 <400> 157					
25		Thr	Ser	Ala	Met	Ser
		1				5
30	<210> 158 <211> 5 <212> PRT <213> Homo sapiens					
35	<220> <223> Clon V86, V278, V365 CDR-H1 <400> 158					
		Ser	Tyr	Ala	Met	Ser
		1				5
40	<210> 159 <211> 5 <212> PRT <213> Homo sapiens					
45	<220> <223> Clon V316 CDR-H1 <400> 159					
50		Arg	Thr	Trp	Met	Ser
		1				5
55	<210> 160 <211> 5 <212> PRT <213> Homo sapiens					
60	<220> <223> Clon V331, V345 CDR-H1 <400> 160					

ES 2 818 103 T3

Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

5 <210> 161
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <220>
<223> Clon V355 CDR-H1
<400> 161

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

15 <210> 162
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <220>
<223> Clon V420, V282 CDR-H1
<400> 162

Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

25 <210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <220>
<223> Clon V336 CDR-H1
<400> 163

Ser Tyr Ala Met His
1 5

35 <210> 164
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <220>
<223> Clon 461, V68, V102, V181 CDR-H2
<400> 164

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

50 <210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55 <220>
<223> Clon V71 CDR-H2
<400> 165

ES 2 818 103 T3

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

5 <210> 166
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon V86, V278, V365 CDR-H2

<400> 166

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

15 <210> 167
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon V316 CDR-H2

25 <400> 167

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

30 <210> 168
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <223> Clon V331 CDR-H2

<400> 168

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

40 <210> 169
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <220>
 <223> Clon V355 CDR-H2

<400> 169

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

50 <210> 170
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55

ES 2 818 103 T3

<220>
 <223> Clon V282, V420 CDR-H2

5 <400> 170

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 171
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <220>
 <223> Clon V397 CDR-H2

<400> 171

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

20 <210> 172
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <223> Clon V345 CDR-H2

<400> 172

30 Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 173
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <223> Clon V336 CDR-H2

40 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 15
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

45 <400> 173

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Xaa Ser
 1 5 10 15

50 <210> 174
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <220>
 <223> Clon V336 CDR-H3

<220>
 <221> VARIANTE

ES 2 818 103 T3

<222> 7
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 174

5 Val Tyr Gly Tyr Asp Tyr Xaa Asp Phe Gly Trp Phe Asp Pro
 1 5 10

<210> 175
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon 7 VH

15 <400> 175

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

20 <210> 176
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <223> Clon 81 VH

<400> 176

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

<210> 177

ES 2 818 103 T3

<211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <220>
 <223> Clon 16 VH

10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4, 11
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 177

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

<210> 178
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 65 VH

25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 31
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

30 <400> 178

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

35 <210> 179

ES 2 818 103 T3

<211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <220>
 <223> Clon V18 VH

<400> 179

```

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

10
 <210> 180
 <211> 122
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon 40 VH

20 <400> 180

```

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

25 <210> 181
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <220>
 <223> Clon 40 VH

<400> 181

ES 2 818 103 T3

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

<210> 182
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> Clon 350, 305, 366 VH

10

<400> 182

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

15

<210> 183
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<220>
 <223> Clon 20, 43 VH

<400> 183

25

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

ES 2 818 103 T3

```

      1             5             10             15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
      20
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
      50
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
      65
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
      85
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
      100
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115

```

5 <210> 184
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 20, 43 VH
 <400> 184

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
      1
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
      20
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
      50
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
      65
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
      85
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
      100
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115

```

15 <210> 185
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 461 VH
 <400> 185

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg
      1
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
      20
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
      50
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
      65
      70
      75
      80

```


ES 2 818 103 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

5 <220>
<223> Clon V128 VH

<400> 188

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

10 <210> 189
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <220>
<223> Clon V68 VH

20 <400> 189

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

25 <210> 190
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <220>
<223> Clon V71 VH

<400> 190

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

ES 2 818 103 T3

```

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

```

5 <210> 191
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon V86 VH
 <400> 191

```

Gln 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
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85             90             95
Ala Arg Val Ile Phe Gly Val Val Asn Ile Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
      100            105            110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115            120

```

15 <210> 192
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon V224 VH
 <400> 192

```

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

```

ES 2 818 103 T3

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Arg Thr Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Glu Ser Leu Leu Phe
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

5 <210> 193
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon V163 VH
 <400> 193

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

15 <210> 194
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon V95 VH
 <400> 194

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

25 <210> 195
 <211> 122
 <212> PRT

ES 2 818 103 T3

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon V102 VH

5

<400> 195

```

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

10

<210> 196

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15

<220>

<223> Clon V181 VH

<400> 196

```

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

20

<210> 197

<211> 125

<212> PRT

25

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon V312 VH

30

<400> 197

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Arg Gly
    
```

ES 2 818 103 T3

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

<210> 198
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon V316 VH

<400> 198

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

<210> 199
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon V331 VH

<400> 199

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

ES 2 818 103 T3

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Gly Gln Ile Ala Ala His Val Trp Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 200
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon V278 VH
 <400> 200

Gln Ile Thr Leu Lys 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 Glu Arg Ser Arg Trp Gly Asp Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

15 <210> 201
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon V355 VH
 <400> 201

Glu Val Gln Leu Val Glu 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 Ile Tyr Pro Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Met Val Thr Val Ser Ser
 115

25 <210> 202
 <211> 125

ES 2 818 103 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

5 <220>
<223> Clon V357 VH

<400> 202

```

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

```

10 <210> 203
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <220>
<223> Clon V282 VH

<400> 203

```

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

```

25 <210> 204
<211> 125
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <220>
<223> Clon V365 VH

<400> 204

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

ES 2 818 103 T3

1	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	Gly	Ile	Gly	Tyr	Ser	Ser	Ser	Trp	Tyr	Glu	Ile	Trp	Thr	Phe
				100					105					110		
	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
			115					120					125			

<210> 205
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> Clon V397 VH

10

<400> 205

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

15

<210> 206
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<220>
 <223> Clon V420 VH

<400> 206

	Gln	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		
	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	

25

ES 2 818 103 T3

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Asn Gly Gly Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 207
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon V345 VH
 <400> 207

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

15 <210> 208
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon V336 VH

25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 64
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 208

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 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 His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Xaa
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Val Tyr Gly Tyr Asp Tyr Arg Asp Phe Gly Trp Phe Asp Pro Trp
 100 105 110

30

ES 2 818 103 T3

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

5 <210> 209
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon V336 VH

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 64, 104
 15 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 209

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
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	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Xaa
50						55					60				
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
65					70					75					80
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Arg	Val	Tyr	Gly	Tyr	Asp	Tyr	Xaa	Asp	Phe	Gly	Trp	Phe	Asp	Pro	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
		115					120								

20 <210> 210
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <223> Clon 7 CDR-L1

<400> 210

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

<210> 211
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon 81 CDR-L1

<400> 211

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His
 1 5 10

45 <210> 212
 <211> 11
 <212> PRT

ES 2 818 103 T3

<213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Clon 16 CDR-L1
 5 <400> 212
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

10 <210> 213
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <220>
 <223> Clon 65 CDR-L1
 <400> 213

20 Pro Arg Arg Gln Pro Gln Lys Thr Ile Met Gln
 1 5 10

25 <210> 214
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon V18 CDR-L1

30 <400> 214
 Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Asn Val His
 1 5 10

35 <210> 215
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <223> Clon 40 CDR-L1
 <400> 215

45 Thr Arg Ser Ser Gly Asn Ile Ala Ser Asn Phe Val Gln
 1 5 10

50 <210> 216
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <220>
 <223> Clon 350 CDR-L1
 <400> 216

60 Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln
 1 5 10

<210> 217
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 818 103 T3

<220>
 <223> Clon 20 CDR-L1

5 <400> 217

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Lys Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 218
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon 305 CDR-L1

15 <400> 218

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Thr Ser Val His
 1 5 10

20 <210> 219
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <223> Clon 366 CDR-L1

30 <400> 219

Ser Gly Ser Arg Phe Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
 1 5 10

<210> 220
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <223> Clon 461 CDR-L1

40 <400> 220

Gly Gly Asn Arg Ile Gly Thr Lys Ala Val His
 1 5 10

45 <210> 221
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <220>
 <223> Clon 7 CDR-L2

<400> 221

55 Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 222
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60

ES 2 818 103 T3

<223> Clon V18 CDR-L3

<400> 232

5 Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Arg His Val Val
1 5 10

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon 7 CDR-L3

15 <220>

<221> VARIANTE

<222> 1

<223> Xaa = cualquier aminoácido

20 <400> 233

Xaa Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 234

25 <211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

30 <223> Clon 7 VL

<220>

<221> VARIANTE

<222> (86)...(88)

35 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 234

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 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 Xaa Xaa Xaa Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

40

<210> 235

<211> 106

<212> PRT

45 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon 7 VL

50 <220>

<221> VARIANTE

ES 2 818 103 T3

<222> (86)...(87)

<223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 235

5

```

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 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 Xaa Xaa Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
      85      90      95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
      100      105
    
```

<210> 236

<211> 108

10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon 81 VL

15

<220>

<221> VARIANTE

<222> 65, 85, 92, 93, 94, 95

<223> Xaa = cualquier aminoácido

20

<400> 236

```

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

25

<210> 237

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<220>

<223> Clon 81 VL

<220>

<221> VARIANTE

35

<222> 65, 85

<223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 237

ES 2 818 103 T3

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

5 <210> 238
 <211> 88
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 16 VL

<400> 238

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

15 <210> 239
 <211> 87
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 65 VL

25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 87
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

30 <400> 239

ES 2 818 103 T3

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

<210> 240
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon V18 VL

<400> 240

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

<210> 241
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon 40 VL

<400> 241

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

<210> 242

ES 2 818 103 T3

<211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <220>
 <223> Clon 350 VL

<400> 242

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

<210> 243
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <220>
 <223> Clon 20 VL

<400> 243

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

<210> 244
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <223> Clon 20 VL

<400> 244

ES 2 818 103 T3

```

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

```

5 <210> 245
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 43 VL

<400> 245

```

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

```

15 <210> 246
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 305 VL

<400> 246

```

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

```

ES 2 818 103 T3

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asn Asp Ser Asp His
 85 90 95
 Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

5 <210> 247
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 366 VL
 <400> 247

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

15 <210> 248
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 461 VL
 <220>
 <221> VARIANTE
 25 <222> 69
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 248

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

30 <210> 249
 <211> 228
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

<220>
<223> Clon 7 scFv

5 <220>
<221> VARIANTE
<222> (208)...(210)
<223> Xaa = cualquier aminoácido

10 <400> 249

```

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

```

15 <210> 250
<211> 228
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <220>
<223> Clon 7 scFv

<220>
<221> VARIANTE
<222> (208)...(209)
<223> Xaa = cualquier aminoácido

25 <400> 250

```

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
           20           25           30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

```

30

ES 2 818 103 T3

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

<210> 251
 <211> 230
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon 81 scFv

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 187, 207, 214, 215, 216, 217
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 251

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

ES 2 818 103 T3

Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Xaa Ser Gly Asn Thr Ala
 180 185 190
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Xaa Leu
 195 200 205
 Leu Ser Gly Val Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Leu Cys Phe Gly Ser Gly
 210 215 220
 Thr Lys Leu Thr Val Leu
 225 230

5 <210> 252
 <211> 230
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 81 scFv

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 187, 207
 15 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 252

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

20 <210> 253
 <211> 210
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <223> Clon 16 scFv

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 4, 11
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

5

<400> 253

```

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

10

<210> 254
 <211> 209
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<220>
 <223> Clon 65 scFv

20

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 31, 209
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

25

<400> 254

```

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

Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gln Ser Ala Leu Thr Gln
 115 120 125
 Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Thr Asp Ser Gln Asp His Met
 130 135 140
 Pro Arg Arg Gln Pro Gln Lys Thr Ile Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys
 145 150 155 160
 Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asp Arg Pro
 165 170 175
 Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala
 180 185 190
 Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
 195 200 205
 Xaa

5 <210> 255
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon V18 scFv

<400> 255

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

15 <210> 256
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

ES 2 818 103 T3

<220>
<223> Clon 40 scFv

<400> 256

5

```

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

<210> 257
<211> 232
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<220>
<223> Clon 40 scFv

15

<400> 257

ES 2 818 103 T3

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

5 <210> 258
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 350 scFv

<400> 258

ES 2 818 103 T3

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

<210> 259
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> Clon 20 scFv

10

<400> 259

ES 2 818 103 T3

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

<210> 260
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> Clon 20 scFv

10

<400> 260

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

ES 2 818 103 T3

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile His Asp Ala Ser Thr Leu
 165 170 175
 Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu
 180 185 190
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu His Pro Asp Asp Ser Ala Thr Tyr
 195 200 205
 Tyr Cys Gln Gln Leu Lys Ser Arg Pro Leu Ser Phe Gly Glu Gly Thr
 210 215 220
 Lys Leu Glu Ile Lys
 225

<210> 261
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> Clon 20 scFv

10

<400> 261

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

15 <210> 262
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <223> Clon 20 scFv

<400> 262

25 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

ES 2 818 103 T3

```

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

```

```

<210> 263
<211> 232
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<223> Clon 43 scFv

```

```

10 <400> 263

```

ES 2 818 103 T3

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

5 <210> 264
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 43 scFv

<400> 264

ES 2 818 103 T3

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

<210> 265
 <211> 227
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon 305 scFv

10 <400> 265

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
 20 25 30

ES 2 818 103 T3

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

<210> 266
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<220>
 <223> Clon 366 scFv

10

<400> 266

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

ES 2 818 103 T3

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr
 210 215 220
 Lys Leu Thr Val Leu
 225

5 <210> 267
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <223> Clon 461 scFv

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 194
 15 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 267

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

20 <210> 268
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <223> Clon 461 scFv

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> 194
 30 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 268

```

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

```

5

<210> 269
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<220>
 <223> Clon 83, 83B CDR-H1

15

<400> 269

```

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 1           5

```

20

<210> 270
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25

<220>
 <223> Clon 298, V70, Clon 350, 305, 366, 461, V68, V102, V181 CDR-H1

<400> 270

```

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
 1           5

```

30

<210> 271
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 818 103 T3

<220>

<223> Clon 48, V353, Clon 7, 81, 16, V18, 40, 20, 43, V9, V163, V95, V312, V357, V397

5 CDR-H1

<400> 271

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
1 5

10

<210> 272

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15

<220>

<223> Clon V71 CDR-H1

<400> 272

20

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser
1 5

<210> 273

<211> 7

25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon V86, V278, V282, V365, V420, V336 CDR-H1

30

<400> 273

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

35

<210> 274

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<220>

<221> VARIANTE

<222> 6

<223> Xaa = cualquier aminoácido

45

<220>

<223> Clon 65 CDR-H1

<400> 274

50

Gly Phe Thr Phe Gln Xaa Arg
1 5

<210> 275

<211> 7

55

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon V128 CDR-H1

60

<400> 275

ES 2 818 103 T3

Gly Phe Thr Phe Asp Thr Phe
1 5

5 <210> 276
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <220>
<223> Clon V224 CDR-H1
<400> 276

Gly Phe Thr Phe Ile Asn Ala
1 5

15 <210> 277
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <220>
<223> Clon V316 CDR-H1
<400> 277

Gly Leu Thr Phe Ser Arg Thr
1 5

25 <210> 278
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <220>
<223> Clon V331, V345 CDR-H1
<400> 278

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
1 5

40 <210> 279
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

45 <220>
<223> Clon V355 CDR-H1
<400> 279

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

50 <210> 280
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55 <220>
<223> Clon 65 CDR-H1

60 <220>
<221> VARIANTE
<222> 6

ES 2 818 103 T3

<223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 280

5 Gly Phe Thr Phe Gln Xaa Arg Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 281

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon V71 CDR-H1

15 <400> 281

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Ser Ala Met Ser
1 5 10

<210> 282

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon 86, V278, V365 CDR-H1

25 <400> 282

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

30 <210> 283

<211> 10

<212> PRT

35 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon V128 CDR-H1

40 <400> 283

Gly Phe Thr Phe Asp Thr Phe Trp Met Ser
1 5 10

<210> 284

<211> 10

<212> PRT

45 <213> Homo sapiens

<220>

<223> Clon V224 CDR-H1

50 <400> 284

Gly Phe Thr Phe Ile Asn Ala Trp Met Ser
1 5 10

55 <210> 285

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 818 103 T3

<220>
 <223> Clon V316 CDR-H1

<400> 285

5

	Gly	Leu	Thr	Phe	Ser	Arg	Thr	Trp	Met	Ser
	1				5					10

<210> 286
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon V331 CDR-H1

15

<400> 286

	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Ser
	1				5					10

20

<210> 287
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25

<220>
 <223> Clon V355 CDR-H1

<400> 287

	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser
	1				5					10

30

<210> 288
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35

<220>
 <223> Clon V282, V420 CDR-H1

40

<400> 288

	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Trp	Met	Ser
	1				5					10

45

<210> 289
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50

<220>
 <223> Clon V345 CDR-H1

<400> 289

	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Ser
	1				5					10

55

<210> 290
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

60

ES 2 818 103 T3

<220>
 <223> Clon 7 CDR-H2

 <400> 295
 5 Arg Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr
 1 5

 <210> 296
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> Clon V68, V102 CDR-H2
 15 <400> 296

 Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr
 1 5

 20 <210> 297
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 25 <220>
 <223> Clon V71 CDR-H2

 <400> 297

 Ser Thr Asp Gly Ala Thr
 30 1 5

 <210> 298
 <211> 6
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> Clon V86, V278, V365 CDR-H2
 40 <400> 298

 Ser Gly Ser Gly Gly Ser
 1 5

 45 <210> 299
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 50 <223> Clon V316 CDR-H2

 <400> 299

 Asn Asp Asp Gly Ser Glu
 1 5

 55 <210> 300
 <211> 5
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

ES 2 818 103 T3

<220>
 <223> Clon V331, V345 CDR-H2
 <400> 300
 5
 Asn His Ser Gly Ser
 1 5
 <210> 301
 <211> 6
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Clon V355 CDR-H2
 15 <400> 301
 Ile Pro Ile Phe Gly Thr
 1 5
 <210> 302
 <211> 6
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Clon V282, V420 CDR-H2
 25 <400> 302
 Lys Gln Asp Gly Ser Glu
 1 5
 <210> 303
 <211> 5
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Clon V336 CDR-H2
 40 <400> 303
 Ser Tyr Asp Gly Ser
 1 5
 <210> 304
 <211> 12
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Clon V353, V48, V81, V16, V65, V18, V40, V20, V43, V224, V163, V95, V312, V357, V397 CDR-H2
 50 <400> 304
 Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp
 1 5 10
 55 <210> 305
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 818 103 T3

<220>
<223> Clon 298, V350, V305, V366 CDR-H2

5 <400> 305

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr Asp
1 5 10

10 <210> 306
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15 <220>
<223> Clon V83 CDR-H2

<400> 306

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
1 5 10

20 <210> 307
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <220>
<223> Clon V83B CDR-H2

<400> 307

30 Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Ser Thr Ser
1 5 10

35 <210> 308
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <220>
<223> Clon 7 CDR-H2

<400> 308

Arg Ile Arg Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp
1 5 10

45 <210> 309
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

50 <220>
<223> Clon V68, V102, V181 CDR-H2

55 <400> 309

Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu
1 5 10

60 <210> 310
<211> 10

ES 2 818 103 T3

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 5 <223> Clon V71 CDR-H2

 <400> 310

 Thr Ile Ser Thr Asp Gly Ala Thr Thr Trp
 1 5 10
 10
 <210> 311
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <220>
 <223> Clon V86, V278, V365 CDR-H2

 <400> 311
 20
 Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr
 1 5 10

 <210> 312
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> Clon V316 CDR-H2
 30
 <400> 312

 Ser Ile Asn Asp Asp Gly Ser Glu Lys Tyr
 1 5 10
 35
 <210> 313
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40
 <220>
 <223> Clon V331 CDR-H2

 <400> 313

 Lys Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn
 1 5
 45
 <210> 314
 <211> 10
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <220>
 <223> Clon V355 CDR-H2

 <400> 314

 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn
 1 5 10
 55
 <210> 315
 <211> 10
 60

ES 2 818 103 T3

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 5 <223> Clon V282, V420 CDR-H2

<400> 315

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr
 1 5 10

10 <210> 316
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15 <220>
 <223> Clon V345 CDR-H2

<400> 316

20 Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn
 1 5

<210> 317
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Clon V336 CDR-H2

30 <400> 317

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Thr Asn
 1 5

35 <210> 318
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <220>
 <223> Clon 7 CDR-H2

<400> 318

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

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo anti-ROR1 o un fragmento de unión a antígeno, que comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende una región determinante de complementariedad de cadena pesada 1 (CDR-H1), CDR-H2 y CDR-H3, y una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende una CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3, en el que:

la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 21 y 22, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 23, 24 y 25, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 20, 26 y 22, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 23, 24 y 25, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 218, 229 y 39, respectivamente;

la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 30, 31 y 32, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 216, 227 y 40, respectivamente;

la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 217, 228 y 41, respectivamente;

la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 212, 223 y 42, respectivamente;

la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 36, 37 y 38, respectivamente; la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 28 y 29, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 219, 230 y 43, respectivamente;

la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 33, 34 y 35, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 215, 226 y 44, respectivamente;

y

la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 27, 164 y 45, respectivamente, y la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 comprenden las secuencias de los SEQ ID NO: 220, 231 y 46, respectivamente,

en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno es humano; y

en donde el anticuerpo o el fragmento compiten por unirse a una proteína ROR1 humana con el anticuerpo anti-ROR1 R12 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que es opcionalmente un fragmento scFv de R12.

40

2. El anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en el que:

la región V_H comprende al menos el 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 13, 15, 17, 19, 177, 180, 181, 182, 183, 184, 185 o 186; y

la región V_L comprende al menos el 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la región V_L establecida en los SEQ ID NO: 14, 16, 18, 238, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247 o 248.

45

3. El anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, que comprende una región V_H y una región variable de cadena ligera (V_L), en el que:

50

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 19 y 18, respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 17 y 18, respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 15 y 16, respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 182 y 242 respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 182 y 246, respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 182 y 247, respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 185 y 248, respectivamente;

65

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 186 y 248, respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 177 y 238, respectivamente;

5 las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 180 y 241, respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 181 y 241, respectivamente;

10 las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 183 y 243 respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 183 y 244 respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 184 y 243, respectivamente;

15 las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 184 y 244 respectivamente;

las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 183 y 245, respectivamente; o

20 las regiones V_H y V_L comprenden secuencias de aminoácidos que tienen al menos el 90 % de identidad con los SEQ ID NO: 184 y 245, respectivamente.

4. El anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que:

25 el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 19 y 18, respectivamente;

el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 17 y 18, respectivamente;

el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 15 y 16, respectivamente;

30 el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 13 y 14, respectivamente;

el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 182 y 242 respectivamente;

35 el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 182 y 246, respectivamente;

el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 182 y 247, respectivamente;

el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 185 y 248, respectivamente;

40 el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 186 y 248, respectivamente;

el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 177 y 238, respectivamente;

45 el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 180 y 241, respectivamente;

el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 181 y 241, respectivamente;

el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 183 y 243 respectivamente;

50 el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 183 y 244 respectivamente;

el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 184 y 243, respectivamente;

55 el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 184 y 244 respectivamente;

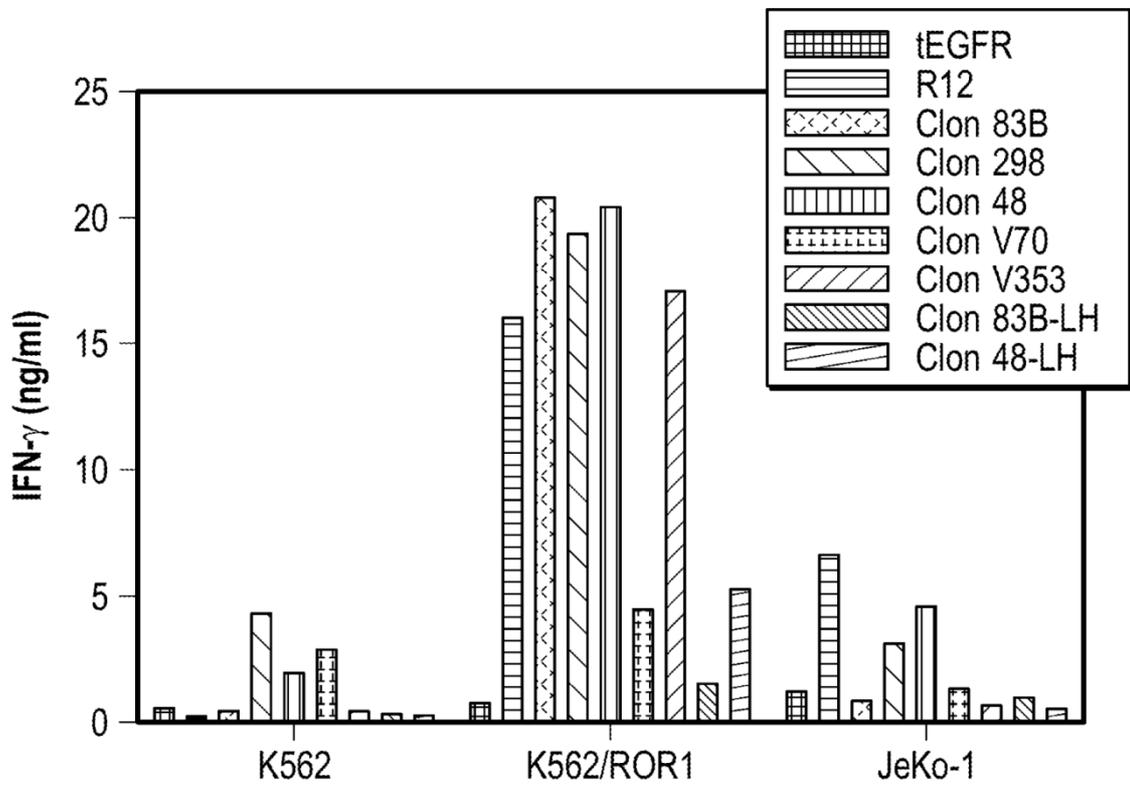
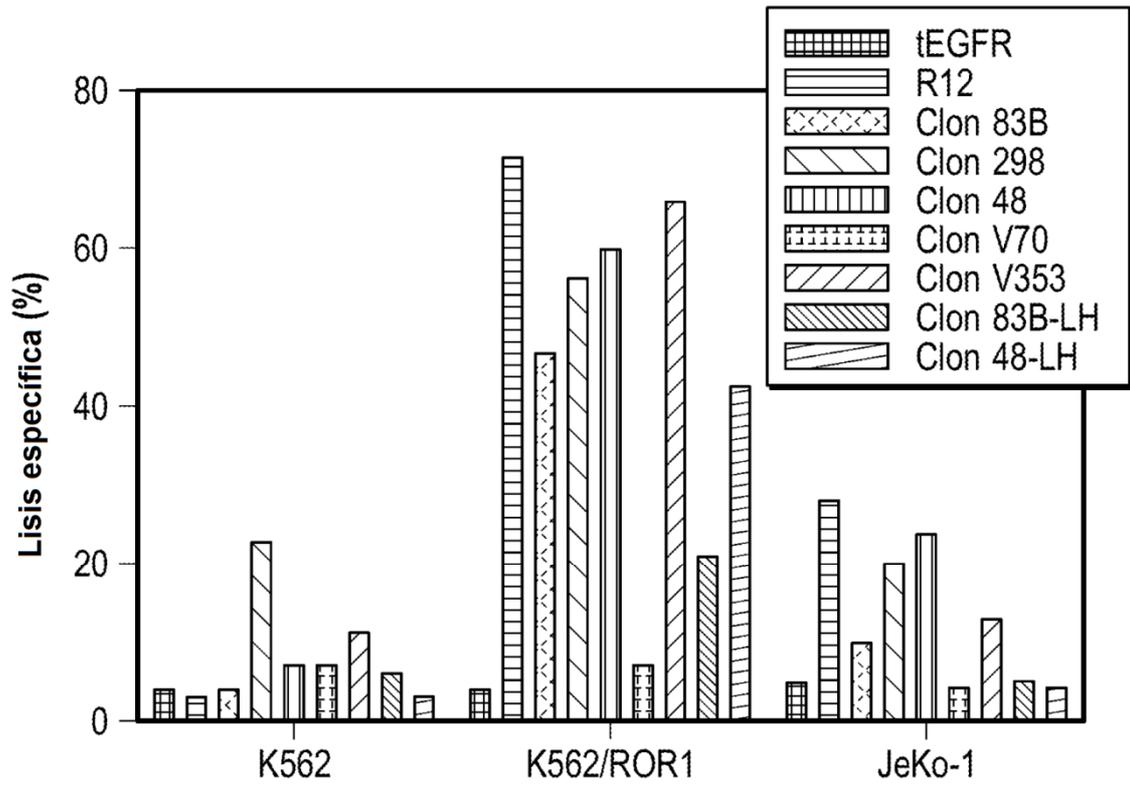
el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 183 y 245, respectivamente; o

el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende las regiones V_H y V_L que comprenden las secuencias de aminoácidos establecidas en los SEQ ID NO: 184 y 245, respectivamente.

60 5. El anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dichos anticuerpo o fragmento se unen específicamente a una proteína ROR1 humana.

65 6. El anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dichos anticuerpo o fragmento se unen específicamente a una proteína ROR1 de ratón.

7. El anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el anticuerpo o el fragmento son recombinantes, opcionalmente, un anticuerpo monoclonal o un fragmento.
8. El anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 que es un fragmento de unión a antígeno, opcionalmente un fragmento de cadena simple.
9. El anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 8, en donde el fragmento de cadena simple comprende un scFv.
10. El anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 9, en donde el scFv comprende la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 253, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268, o una secuencia de aminoácidos que presenta al menos el 90 % de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida en los SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 253, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267 o 268.
11. El anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende:
- la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 19 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 18, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 12;
 - la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 13 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 14, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6;
 - la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 15 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 16, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 4; o
 - la región V_H establecida en la SEQ ID NO: 17 y la región V_L establecida en la SEQ ID NO: 18, y/o el anticuerpo o el fragmento comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2.
12. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o el fragmento se unen a un epítipo dentro de una porción extracelular de la proteína ROR1, en donde el epítipo comprende un resto dentro del dominio fz de la proteína ROR1 y un resto dentro del dominio Ig de la proteína ROR1.
13. Un conjugado, que comprende el anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y una molécula o un resto heterólogos.
14. Un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende una porción extracelular que comprende el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un dominio de señalización intracelular.
15. El receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 14, en donde el dominio de señalización intracelular comprende un dominio de señalización de una cadena zeta de una cadena CD3-zeta (CD3ζ); en donde opcionalmente el receptor de antígeno quimérico comprende además:
- un dominio transmembrana que une el dominio extracelular y el dominio de señalización intracelular, opcionalmente en donde el dominio transmembrana comprende una porción transmembrana de CD28; y/o
 - un dominio de señalización intracelular de una molécula coestimuladora de linfocitos T, en donde opcionalmente la molécula coestimuladora de linfocitos T se selecciona del grupo que consiste en CD28 y 41BB.
16. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, el conjugado de la reivindicación 13 o el receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 14 o de la reivindicación 15.
17. Una célula modificada genéticamente que expresa un receptor que comprende el anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, el conjugado de la reivindicación 13 o el receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 14 o de la reivindicación 15, en donde opcionalmente la célula modificada genéticamente es un linfocito T.
18. Una composición que comprende el anticuerpo anti-ROR1 o el fragmento de unión a antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, el conjugado de la reivindicación 13, el receptor de antígeno quimérico de la reivindicación 14 o de la reivindicación 15, o la célula de la reivindicación 17.
19. Una composición de la reivindicación 18 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno asociados a ROR1, opcionalmente, en donde la enfermedad o el trastorno son un cáncer que expresa ROR1.



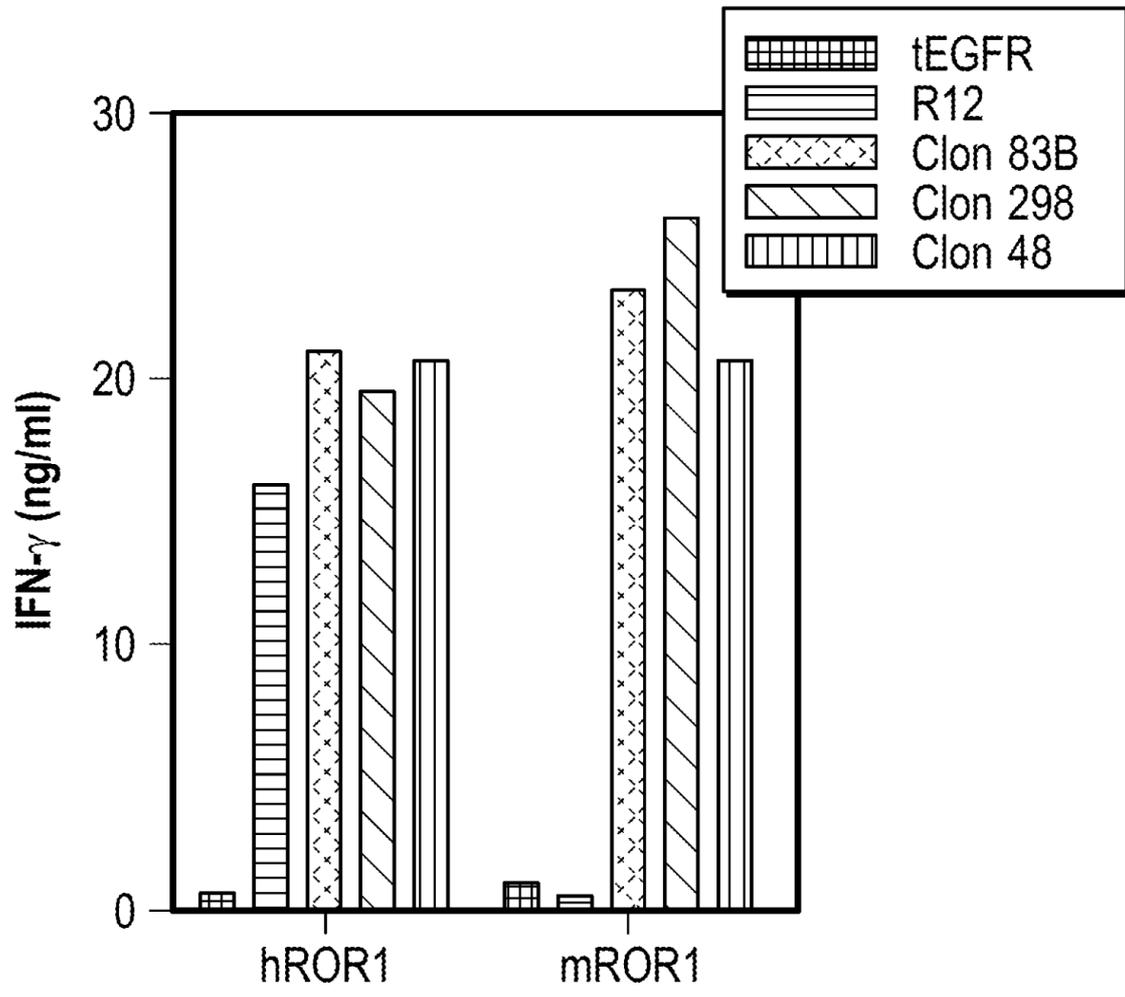


FIG. 2