(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 582 603**

(51) Int. CI.:

C07K 16/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA TRAS OPOSICIÓN T5

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2009 PCT/EP2009/062794**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.04.2010 WO10037837**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2009 E 09736398 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **21.09.2022 EP 2352763**

(54) Título: **Anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla con especificidad por antígenos diana de alto peso molecular**

(30) Prioridad:

01.10.2008 US 101933 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
02.12.2022

(73) Titular/es:

AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH (100.0%)
Staffelseestrasse 2
81477 München, DE

(72) Inventor/es:

KUFER, PETER;
BLÜMEL, CLAUDIA y
KISCHEL, ROMAN

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 582 603 T5

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla con especificidad por antígenos diana de alto peso molecular

La presente invención proporciona un método para la selección de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprenden un primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de CD3 y un segundo dominio de unión que puede unirse a los antígenos de superficie celular de dominio extracelular con un dominio extracelular de alto peso molecular tal como se define en las reivindicaciones.

La unificación de dos sitios de unión de antígeno de diferente especificidad en un único constructo, los anticuerpos biespecíficos tienen la capacidad para reunir dos antígenos diferenciados con especificidad exquisita y, por tanto, tienen un gran potencial como agentes terapéuticos. Este potencial se reconoció en una fase más temprana, conduciendo a varios enfoques para obtener tales anticuerpos biespecíficos. Los anticuerpos biespecíficos se prepararon originariamente mediante la fusión de dos hibridomas, que pueden producir cada uno una diferente inmunoglobulina. El hibridoma híbrido resultante, o cuadroma, podía producir anticuerpos que portaban la especificidad de antígeno del primer hibridoma original así como la del segundo hibridoma original (Milstein *et al*., (1983) Nature 305, 537). Sin embargo, los anticuerpos que resultaban de cuadromas presentaban a menudo propiedades no deseadas debido a la presencia de una parte de anticuerpo Fc.

Debido en gran medida a tales dificultades, los intentos se centraron más tarde en la creación de constructos de anticuerpos que resultaban de la unión de dos fragmentos de anticuerpo scFv mientras que se omitía la parte Fc presente en inmunoglobulinas completas. Cada unidad de scFv en tales constructos estaba compuesta por un dominio variable de cada una de las cadenas de anticuerpo pesadas (VH) y ligeras (VL), unidas unas con otras mediante un ligador de polipeptido sintético, modificándose a menudo este último mediante ingeniería genética de modo que sea mínimamente inmunogénico mientras que siga siendo máximamente resistente a la proteólisis. Se unieron unidades de scFv respectivas mediante varias técnicas incluyendo la incorporación de un espaciador de polipéptido corto (habitualmente de menos de 10 aminoácidos) que hace de puente entre las dos unidades de scFv, creando de ese modo un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla. El anticuerpo biespecífico de cadena sencilla resultante es por tanto una especie que contiene dos pares de VH/VL de diferente especificidad en una única cadena de polipéptido, en la que los dominios VH y VL en una unidad de scFv respectiva están separados por un ligador de polipéptido lo suficientemente largo como para permitir la asociación intramolecular entre estos dos dominios, y en el que las unidades de scFv así formadas están unidas de manera contigua unas con otras a través de un espaciador de polipéptido mantenido lo suficientemente corto como para impedir la asociación no deseada entre, por ejemplo, el dominio VH de una unidad de scFv y el VL de la otra unidad de scFv.

Los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla de la forma general descrita anteriormente tienen la ventaja de que la secuencia de nucleótidos que codifica para los cuatro dominios V, dos ligadores y un espaciador puede incorporarse en un organismo de expresión hospedador adecuado bajo el control de un único promotor. Esto aumenta la flexibilidad con la que pueden diseñarse estos constructos así como el grado de control del experimentador durante su producción.

Se han obtenido resultados experimentales notables usando tales anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla diseñados para el tratamiento de tumores malignos (Mack, J. Immunol. (1997) 158, 3965-70; Mack, PNAS (1995) 92, 7021-5; Kufer, Cancer Immunol. Immunother. (1997) 45, 193-7; Löffler, Blood (2000) 95, 2098-103) y enfermedades no malignas (Brühl, J. Immunol. (2001) 166, 2420-6); Brischwein *et al*. J Immunother. (2007) 30(8), 798-807; Bargou, *et al*. (2008) Science 321, 974). Si en tales anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla, una unidad de scFv puede activar células citotóxicas, por ejemplo células T citotóxicas, dentro del sistema inmunitario uniéndose específicamente a un antígeno en las células citotóxicas, mientras que la otra unidad de scFv se une específicamente a un antígeno en una célula maligna destinada para su destrucción. De esta manera, se ha mostrado que tales anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla activan y redirigen el potencial citotóxico del sistema inmunitario a la destrucción de células patológicas, especialmente malignas. En ausencia de constructos de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla de este tipo, las células malignas proliferarían por lo demás sin inhibición.

Cuando se diseñan nuevos anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprenden una unidad de scFv que pueden reclutar células citotóxicas, por ejemplo células T citotóxicas, mientras que la otra unidad de scFv se une específicamente a un antígeno en una célula diana que ha de eliminarse por la célula citotóxica reclutada, se ha observado que la diferente combinación de scFv en los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla muestran diferente efectividad en la eliminación de las células diana. La elección de un candidato prometedor es un procedimiento intensivo y que lleva mucho tiempo.

El documento WO 2007/042261 describe anticuerpos biespecíficos contra CD3 y EGFR. El documento WO 2004/106381 describe anticuerpos biespecíficos contra CD3 para el tratamiento de trastornos relacionados con células B.

Maletz *et al*. (2001), International Journal of Cancer, vol. 93, n.º 3, págs. 409-416, describe anticuerpos biespecíficos contra CD3 para eliminar células cancerosas epiteliales.

Wolf *et al*. (2005), Drug Discovery Today, vol. 10, n.º 18, págs. 1237-1244, se refiere a moléculas biespecíficas captadoras de células T (BiTE).

Anomynous (2008), "Phase I Study of the BiTE TM Blinatumomab (MT103) in patients with minimal residential disease of B-precursor acute ALL", cita en Internet, págs. 1-3, se refiere a la molécula biespecífica captadora de células MT 103.

Bühler *et al*. (2007), Cancer Immunology Immunotherapy 57 (1): 43-52 y el documento WO2006/125481 describen diacuerpos biespecíficos dirigidos contra CD3 y PSMA.

Kipriyanov *et al*. (1998), Int J Cancer 77 (5): 763-772 describe un diacuerpo biespecífico CD3 x CD19 para la lisis mediada por células T de células B malignas.

El documento US5726044 describe ADN producidos mediante técnicas recombinantes para inducir la expresión y posterior secreción de una proteína diana.

La presente invención proporciona métodos para la solución de este problema para anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que se unen con un dominio una células citotóxicas, es decir células T citotóxicas, y con el segundo dominio de unión a antígenos diana con un dominio extracelular de alto peso molecular.

Por consiguiente, en el presente documento se da a conocer un método para la selección de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprenden un primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de CD3 y un segundo dominio de unión que puede unirse a los antígenos de superficie celular de dominio extracelular con un dominio extracelular de alto peso molecular, dichos anticuerpos se describen en el presente documento. Se describen en la técnica diferentes dominios de unión, que pueden usarse como primer dominio de unión, y en la lista de secuencias adjunta. Tal como resulta evidente a partir de lo anterior, la elección de un dominio antigénico en una célula diana para la preparación de un dominio de unión a célula diana de un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla es la etapa crítica para la provisión de nuevos anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que permiten una eliminación eficaz de células diana a través de lisis de células T redirigida. Una primera opción para la elección de un dominio antigénico en una célula diana para la preparación de un dominio de unión a célula diana de un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla podría ser un dominio, que sea fácilmente accesible desde un punto de vista estérico. Por consiguiente, el experto en la técnica elegiría en ese caso proteínas de superficie celular en células diana con epítopos de dominio extracelular de alto peso molecular que son los más alejados de la superficie de la célula diana y son los más expuestos, por tanto lo más accesibles para células T y por tanto particularmente potentes en la redirección de la citotoxicidad de células T. Sin embargo, se ha encontrado sorprendentemente que epítopos alejados de la membrana de antígenos de superficie de la célula diana con un dominio extracelular de alto peso molecular muestran una escasa potencia de redirección de citotoxicidad de células T.

El método de la invención proporciona orientación para la elección de regiones antigénicas de antígenos de superficie celular con un dominio extracelular de alto peso molecular que permiten la selección de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla con una alta potencia para citotoxicidad de células T redirigida. Estos antígenos de superficie celular con un dominio extracelular de alto peso molecular son proteínas integrales de membrana de tipo I o tipo II con una parte extracelular de > 640 aminoácidos. La parte extracelular de este grupo de proteínas de membrana se pliega independientemente, por tanto se forma por un único tramo continuo de aminoácidos extracelulares adyacentes a la región transmembrana en la secuencia primaria de la proteína. Para satisfacer el requisito de un dominio extracelular de alto peso molecular en el contexto de la invención, el dominio extracelular comprende esencialmente más de 640 aminoácidos. Opcionalmente el dominio extracelular se caracteriza por al menos un subdominio definido funcional y/o estructuralmente formado por tramos discontinuos de aminoácidos extracelulares dentro de la secuencia primaria de la proteína. En el método de la presente invención, los antígenos de superficie celular comprenden el antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), la proteína de activación de fibroblastos α (FAPα), el receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (c-MET), endosialina (TEM1 o CD248) y el receptor del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1R).

PSMA y FAPα son moléculas de superficie celular para las que se conocen en la técnica la estructura cristalina y, por tanto, la estructura tridimensional del dominio extracelular. Estos antígenos muestran una composición de dominio discontinua compacta del dominio extracelular. Se ha encontrado sorprendentemente que anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que se unen a epítopos con una distancia de hasta 60 Å desde el átomo de C alfa del decimotercer aminoácido extracelular contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana (átomo de C de referencia) muestran una alta eficiencia significativa en la lisis de células T redirigida de las células diana. En contraposición a esto, se reduce la eficiencia en la lisis de células T redirigida de células diana de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que se unen sólo a epítopos con una distancia de más de 60 Å desde el átomo de C de referencia y por tanto hace que tales anticuerpos biespecíficos resulten poco atractivos para un desarrollo clínico.

c-MET, TEM1 e IGF-1R son moléculas de superficie celular que tienen una secuencia consecutiva de dominios extracelulares plegados independientemente formados por una secuencia correspondiente de tramos continuos de aminoácidos extracelulares dentro de la secuencia primaria de la proteína. Se ha encontrado sorprendentemente

que anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que se unen a epítopos dentro de los primeros 640 residuos de aminoácido contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana muestran una alta eficiencia significativa en la lisis de células T redirigida de células diana. En contraposición a esto, se reduce la eficiencia en la lisis de células T redirigida de células diana de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que se unen sólo a epítopos dentro de los residuos de aminoácido por encima del residuo de aminoácido número 640 contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana y por tanto hace que tales anticuerpos biespecíficos resulten poco atractivos para un desarrollo clínico.

Basándose en estos hallazgos la invención se refiere a un método para la selección de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprenden un primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de CD3 y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular del antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), que comprende las etapas de:

(a) proporcionar al menos tres tipos de células hospedadoras que expresan

(i) el dominio extracelular humano wt de PSMA (SEQ ID NO: 447) en la superficie celular;

(ii) una forma mutada del PSMA humano wt en la superficie celular, en la que los residuos de aminoácido en las posiciones 140, 169, 191, 308, 334, 339, 344, 624, 626, 716, 717 y 721 se mutan a los residuos de aminoácido correspondientes del PSMA de rata wt; y

(iii) el dominio extracelular wt de rata de PSMA en la superficie celular;

(b) poner en contacto cada tipo de células hospedadoras (i), (ii) y (iii) de la etapa (a) con los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla y células T efectoras; y

(c) identificar y aislar los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que median en la lisis de células hospedadoras que expresan el dominio extracelular humano wt de PSMA en la superficie celular según (b)(i) y de células hospedadoras que expresan la forma mutada del PSMA humano wt en la superficie celular según (b)(ii) pero no de células hospedadoras que expresan el dominio extracelular wt de rata de PSMA en la superficie celular según b(iii).

Tal como se indicó anteriormente, el antígeno de membrana específico de próstata (PSMA; PSM) es un antígeno grande que se encuentra dentro de la definición proporcionada de antígenos de superficie celular con un dominio extracelular de alto peso molecular. Israeli *et al*. (Cancer Res. 53: 227-230, 1993) clonaron un ADNc de 2,65 kb para un antígeno de membrana específico de próstata detectado con un anticuerpo monoclonal producido contra la línea celular de carcinoma de próstata humano LNCaP. El gen de PSMA codifica para una proteína de 750 aminoácidos que tiene un peso molecular aparente de 100 kD (debido a modificación postraduccional) y se expresa por células de próstata normales y neoplásicas. PSMA se definió originariamente mediante el anticuerpo monoclonal (AcM) 7E11 derivado de la inmunización con una preparación de membrana parcialmente purificada de la línea celular de adenocarcinoma de próstata en ganglio linfático (LNCaP) (Horoszewicz *et al*., Anticancer Res. 7 (1987), 927-35). Se clonó un fragmento de ADNc de 2,65 kb que codificaba para la proteína de PSMA y posteriormente se mapeó en el cromosoma 11p11.2 (Israeli *et al*., *loc. cit*.; O'Keefe *et al*., Biochem. Biophys. Acta 1443 (1998), 113-127). El análisis inicial de PSMA demostró una expresión generalizada dentro de las células del epitelio secretor de la próstata. La tinción inmunohistoquímica demostró que la expresión de PSMA era de ausente a moderada expresada en tejidos hiperplásicos y benignos, mientras que los tejidos malignos se tiñeron con la mayor intensidad (Horoszewicz *et al*., *loc. cit*.). Investigaciones posteriores han recapitulado estos resultados y han demostrado la expresión de PSMA como característica universal en prácticamente todos los tejidos de próstata examinados hasta la fecha. Estos informes demuestran además que la expresión de PSMA aumenta de manera vertiginosa proporcional a la agresividad del tumor (Burger *et al*., Int. J. Cancer 100 (2002), 228-237; Chang *et al*., Cancer Res. 59 (1999), 3192-98; Chang *et al*., Urology 57 (2001), 1179-83), Kawakami y Nakayama, Cancer Res. 57 (1997), 2321-24; Liu *et al*., Cancer Res. 57 (1997), 3629-34; Lopes *et al*., Cancer Res. 50 (1990), 6423-29; Silver *et al*., Clin. Cancer Res. 9 (2003), 6357-62; Sweat *et al*., Urology 52 (1998), 637-40; Troyer *et al*., Int. J. Cancer 62 (1995), 552-558; Wright *et al*., Urology 48 (1996), 326-334). De manera acorde a la correlación entre la expresión de PSMA y el estadio tumoral, se asocian niveles aumentados de PSMA con cáncer de próstata independiente de andrógenos (PCa). El análisis de muestras de tejido de pacientes con cáncer de próstata han demostrado niveles elevados de PSMA después de castración física o terapia de privación androgénica. A diferencia de la expresión del antígeno específico de próstata, que está regulado por disminución después de ablación androgénica, la expresión de PSMA aumenta significativamente en muestras de tumor tanto primario como metastásico (Kawakami *et al*., Wright *et al*., *loc. cit*.). De manera acorde a la expresión elevada en tumores independientes de andrógenos, se sabe también que la transcripción de PSMA está regulada por disminución por esteroides, y la administración de testosterona media en una drástica reducción de los niveles de ARNm y proteína de PSMA (Israeli *et al*., Cancer Res. 54 (1994), 1807-11; Wright *et al*., *loc. cit*.). PSMA se expresa también altamente en tumores de próstata secundarios y enfermedad metastásica oculta. El análisis inmunohistoquímico ha revelado una expresión relativamente intensa y homogénea de PSMA dentro de lesiones metastásicas localizadas en los ganglios linfáticos, hueso, tejido blando y pulmones en comparación con tejidos de próstata benignos (Chang *et al*. (2001), *loc. cit*.; Murphy *et al*., Cancer 78 (1996), 809-818; Sweat *et al*., *loc. cit*.). Algunos informes han indicado también la expresión limitada de PSMA en tejidos

extraprostáticos, incluyendo un subconjunto de túbulos proximales renales, algunas células de la membrana intestinal de borde en cepillo, y células poco comunes en las criptas colónicas (Chang *et al*. (1999), Horoszewicz *et al*., Israeli *et al*. (1994), Lopes *et al*., Troyer *et al*., *loc. cit*.). Sin embargo, los niveles de PSMA en estos tejidos son generalmente de dos a tres órdenes de magnitud menores que los observados en la próstata (Sokoloff *et al*., Prostate 43 (2000), 150-157). PSMA se expresa también en la neovasculatura asociada a tumor de la mayor parte de cánceres sólidos examinados pero está ausente en el endotelio vascular normal (Chang *et al*. (1999), Liu *et al*., Silver *et al*., *loc. cit*.). Aunque se desconoce la importancia de la expresión de PSMA dentro de la vasculatura, la especificidad por endotelio asociado a tumor hace que PSMA sea una diana potencial para el tratamiento de muchas formas de tumor maligno.

Tal como resulta evidente a partir de SEQ ID NO: 447, el dominio extracelular de PSMA comprende 707 residuos de aminoácido. El aa número 13 contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana (átomo de C de referencia) es una histidina. La identificación de los residuos de aminoácido que van a mutarse para el PSMA humano mutante se describe en detalle en el ejemplo 2 adjunto. Según el método de la invención, todos los residuos de aminoácido que no coinciden entre el dominio extracelular de PSMA de rata y de ser humano y que tienen una distancia de más de 60 Å desde el átomo de C de referencia se mutan de la secuencia humana a la secuencia de rata. Esta mutación da como resultado una transformación de todas las regiones antigénicas con una distancia de más de 60 Å desde el átomo de C de referencia de la forma específica de ser humano a la forma específica de roedor. Anticuerpos, por ejemplo anticuerpos biespecíficos que son específicos para epítopos humanos que comprenden regiones antigénicas con una distancia de más de 60 Å desde el átomo de C de referencia (específicos para epítopos distales a la membrana) no se unen al PSMA humano mutante y al PSMA de roedor. Por consiguiente, el método de la invención permite una discriminación de anticuerpos que se unen a epítopos que comprenden regiones antigénicas con una distancia de más de 60 Å desde el átomo de C de referencia (anticuerpos específicos para epítopos distales a la membrana) y una identificación positiva y el aislamiento de anticuerpos específicos para epítopos del PSMA humano dentro de una distancia de menos de 60 Å desde el átomo de C de referencia (anticuerpos específicos para epítopos proximales a la membrana).

Tal como resulta evidente a partir de los ejemplos adjuntos, se ha observado sorprendentemente que la distancia del epítopo desde la membrana celular es un factor crítico para la potencia citotóxica de un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que capta células T efectoras y células diana, tales como células $PSMA^+$. El efecto general que subyace a la distancia entre el epítopo, que se une por un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla acorde, desde la membrana celular de una célula diana se ejemplifica en un modelo en el ejemplo 1 adjunto. Sin embargo, lo que constituyó una sorpresa según este ejemplo, fue la gran extensión de la pérdida de lisis de la célula diana observada entre un tamaño de diana de 640 aa (D1) y 679 aa (D3). A pesar de esta pequeña diferencia en el tamaño de diana, hubo más pérdida de lisis de célula diana que desde 679 aa (D3) hasta 1319 aa (D1 + D3). Por tanto, se encontró inesperadamente un tamaño de diana de 640 aa como umbral superior para los epítopos alejados de la membrana de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla, para poder inducir todavía citotoxicidad de células T redirigida con una potencia razonable sin requerir compensación por la influencia negativa de mayor distancia de la membrana mediante otras propiedades del Acbcs tal como una afinidad muy alta por el antígeno diana. Además, la potencia citotóxica relativa a la distancia del epítopo unido por un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla se demuestra en los ejemplos 3 y 4.

Se describen ejemplos de ensayos para realizar las etapas del método según la invención en los ejemplos adjuntos.

La invención se refiere además a un método para la selección de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprenden un primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de CD3 y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular de la proteína de activación de fibroblastos α (FAPα), que comprende las etapas de:

(a) proporcionar al menos tres tipos de células hospedadoras que expresan

(i) el dominio extracelular humano wt de FAPα (SEQ ID NO: 448) en la superficie celular;

(ii) una forma mutada de la FAPα humana wt en la superficie celular, en la que los residuos de aminoácido en las posiciones 144, 185, 186, 229, 267, 273, 274, 278, 284, 301, 328, 329, 331, 335 y 362 se mutan a los residuos de aminoácido correspondientes de la FAPα de ratón wt; y

(iii) el dominio extracelular wt de ratón de FAPα en la superficie celular;

(b) poner en contacto cada tipo de células hospedadoras (i), (ii) y (iii) de la etapa (a) con los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla y células T efectoras; y

(c) identificar y aislar los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que median en la lisis de células hospedadoras que expresan el dominio extracelular humano wt de FAPα en la superficie celular según (b)(i) y de células hospedadoras que expresan la forma mutada de la FAPα humana wt en la superficie celular según (b)(ii) pero no de células hospedadoras que expresan el dominio extracelular wt de ratón de FAPα en la superficie celular según b(iii).

Otro antígeno grande según la definición anterior es la proteasa de superficie celular, la proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP alfa). En el cáncer epitelial, la invasión y metástasis de células epiteliales malignas en tejidos normales está acompañada por cambios adaptativos en el estroma de sostén derivado del mesénquima de los órganos diana. Se ha comentado que la expresión génica alterada en estas células del estroma no transformadas proporciona dianas potenciales para terapia. FAP alfa es un ejemplo de este tipo para una diana de fibroblastos tumorales activados en estroma tumoral. La proteína de activación de fibroblastos alfa es una glicoproteína de superficie celular inducible que ha sido identificada originariamente en fibroblastos en cultivo usando el anticuerpo monoclonal F19. Estudios inmunohistoquímicos han mostrado que FAP alfa se expresa de manera transitoria en determinados tejidos mesenquimatosos fetales normales pero que tejidos adultos normales así como células malignas epiteliales, neurales y hematopoyéticas son generalmente negativas para FAP alfa. Sin embargo, la mayor parte de los tipos comunes de cánceres epiteliales contienen abundantes fibroblastos del estroma reactivos con FAP alfa. Se clonó ADNc de FAP alfa y se publicó en GenBank (número de registro NM_004460). La proteína FAP alfa humana predicha es una proteína integral de membrana de tipo II con un dominio extracelular C-terminal grande, que contiene 6 posibles sitios de N-glicosilación, 13 residuos de cisteína y 3 segmentos que corresponden a dominios catalíticos altamente conservados de serina proteasas; un segmento transmembrana hidrófobo; y una cola citoplasmática corta. FAP-alfa muestra una identidad de aminoácidos del 48% con dipeptidil peptidasa IV (DPP4) y una identidad del 30% con la proteína relacionada con DPP4 (DPPX). El análisis de transferencia de tipo Northern detectó una ARNm de FAP alfa de 2,8 kb en fibroblastos. La seprasa es una gelatinasa integral de membrana de 170 kD cuya expresión se correlaciona con la invasividad de células de melanoma y carcinoma humano. Goldstein *et al*. (Biochim. Biophys. Acta 1361: 11-19, 1997) clonaron y caracterizaron el ADNc de seprasa correspondiente. Los autores encontraron que la seprasa y FAP alfa son la misma proteína y productos del mismo gen. Pineiro-Sanchez *et al*. (J. Biol. Chem. 272: 7595-7601, 1997) aislaron proteína seprasa/FAP alfa de las membranas celulares y vesículas liberadas de células de melanoma humano LOX. Los inhibidores de serina proteasas bloquearon la actividad gelatinasa de seprasa/FAP alfa, lo que sugiere que seprasa/FAP alfa contiene un(os) residuo(s) de serina catalíticamente activo(s). Los autores encontraron que seprasa/FAP alfa se compone de subunidades de 97 kD monoméricas, N-glicosiladas que son proteolíticamente inactivas. Concluyeron que seprasa/FAP alfa es similar a DPP4 porque sus actividades proteolíticas dependen de la asociación de subunidades. Debido a su actividad de degradación de gelatina y colágeno de tipo I y tipo IV desnaturalizado con calor, se ha sugerido un papel para seprasa/FAP alfa en la remodelación de la matriz extracelular, el crecimiento tumoral y la metástasis de cánceres. Además, seprasa/FAP alfa muestra un patrón de expresión restringido en tejidos normales y una expresión uniforme en el estroma de sostén de muchos tumores malignos. Por tanto, puede usarse seprasa/FAP alfa como diana para estudiar el concepto de selección como diana del estroma tumoral para inmunoterapia de cáncer epitelial humano. Sin embargo, aunque se han iniciado varios ensayos clínicos para investigar el papel de seprasa/FAP alfa como diana de antígeno tumoral, enfoques convencionales de inmunoterapia o inhibición de la actividad enzimática de seprasa/FAP alfa hasta ahora no han dado aún como resultado eficacia terapéutica (véanse por ejemplo Welt *et al*., J. Clin. Oncol. 12:1193-203, 1994; Narra *et al*., Cancer Biol. Ther. 6, 1691-9, 2007; Henry *et al*., Clinical Cancer Research 13, 1736-1741, 2007). Tal como resulta evidente a partir de SEQ ID NO: 448, el dominio extracelular de FAPα comprende 734 residuos de aminoácido. El aa número 13 contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana (átomo de C de referencia) es una metionina. Se describe la identificación de los residuos de aminoácido que van a mutarse para la FAPα humana mutante en detalle en el ejemplo 5 adjunto. Según el método de la invención, todos los residuos de aminoácido que no coinciden entre el dominio extracelular de FAPα de ratón y de ser humano y que tienen una distancia de más de 60 Å desde el átomo de C de referencia se mutan de la secuencia humana a la secuencia de ratón.

Además, la invención se refiere a un método para la selección de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprenden un primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de CD3 y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (c-MET), endosialina (TEM1) y el receptor del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1R), que comprende las etapas de:

(a) identificar los 640 residuos de aminoácido proximales a la membrana del homólogo humano y de roedor del dominio extracelular de c-MET, TEM1 o IGF-1R;

(b) proporcionar células hospedadoras que expresan

(i) el dominio extracelular wt humano de c-MET (SEQ ID NO: 439), TEM1 (SEQ ID NO: 443) o IGF-1R (SEQ ID NO: 446) en la superficie celular;

ii) una proteína de fusión que comprende los 640 residuos de aminoácido proximales a la membrana humanos identificados en la etapa (a) y los >640 residuos de aminoácido de roedor de c-MET, TEM1 o IGF-1R; y

(iii) el dominio extracelular wt de roedor de c-MET, TEM1 o IGF-1R;

(c) poner en contacto las células hospedadoras según la etapa (b) con los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla y células T efectoras; y

(d) identificar y aislar los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que median en la lisis de células hospedadoras según (b)(i) y (b)(ii) pero no de células hospedadoras según b(iii).

Tal como se describió anteriormente en el presente documento, c-MET, TEM1 e IGF-1R son proteínas integrales de membrana de tipo I o tipo II con una parte extracelular de más de 640 aminoácidos. La secuencia consecutiva del dominio extracelular comprende tramos continuos de aminoácidos extracelulares dentro de la secuencia primaria de la proteína y un subdominio extracelular plegado independientemente formado por un único tramo continuo.

El receptor del factor de crecimiento de hepatocitos MET (C-MET) está implicado en la progresión y diseminación de numerosos tipos de cáncer humano. El oncogén *MET*, que codifica para la tirosina cinasa receptora (RTK) para el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el factor de dispersión (SF), controla programas genéticos que conducen al crecimiento, la invasión y protección celular frente a la apoptosis. La activación desregulada de MET es crítica no sólo para la adquisición de propiedades tumorigénicas sino también para la consecución del fenotipo invasivo (Trusolino, L. & Comoglio, P. M. (2002) Nat. Rev. Cancer 2, 289-300). El papel de *MET* en tumores humanos surgió de varios enfoques experimentales y se probó de manera inequívoca mediante el descubrimiento de mutaciones activantes de *MET* en formas heredadas de carcinomas (Schmidt *et al*., Nat. Genet. 16 (1997), 68-73; Kim *et al*., J. Med. Genet. 40 (2003), e97). Es frecuente la activación constitutiva de MET en cánceres esporádicos, y varios estudios han mostrado que el oncogén *MET* se sobreexpresa en tumores de histotipos específicos o se activa a través de mecanismos autocrinos (para una lista véase http://www.vai.org/met/). Además, el gen *MET* se amplifica en metástasis hematógenas de carcinomas colorrectales (Di Renzo *et al*., Clin. Cancer Res. 1 (1995), 147-154). El factor de dispersión (SF) secretado en cultivo por fibroblastos, que tienen la capacidad para inducir la disociación intercelular de células epiteliales, y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), un potente mitógeno para hepatocitos en cultivo derivados de plaquetas o de la sangre de pacientes con insuficiencia hepática aguda, identificados independientemente como ligandos de Met resultó ser la misma molécula. Met y SF/HGF se expresan ampliamente en una variedad de tejidos. La expresión de Met (el receptor) se confina normalmente a células de origen epitelial, mientras que la expresión de SF/HGF (el ligando) se restringe a células de origen mesenquimatoso. Met es una proteína transmembrana producida como precursor de cadena sencilla. El precursor se escinde proteolíticamente en un sitio de furina para producir una subunidad α altamente glicosilada y completamente extracelular de 50 kD y una subunidad β de 145 kD con una región extracelular grande (implicada en la unión del ligando), un segmento que abarca la membrana, y una región intracelular (que contiene la actividad catalítica) (Giordano (1989) 339: 155-156). Las cadenas α y β están unidas con enlaces disulfuro. La parte extracelular de Met contiene una región de homología con semaforinas (dominio sema, que incluye la cadena α completa y la parte N-terminal de la cadena β de Met), una secuencia relacionada con Met (MRS) rica en cisteína seguida por repeticiones ricas en glicina-prolina (G-P), y cuatro estructuras similares a inmunoglobulina (Birchmeier *et al*., Nature Rev. 4 (2008), 915-25). La región intracelular de Met contiene tres regiones: (1) un segmento yuxtamembrana que contiene: (a) un residuo de serina (Ser 985) que, cuando se fosforila por proteína cinasa C o por cinasas dependientes de Ca^{2+}-calmodulina regula por disminución la actividad de cinasas receptoras, Gandino *et al*., J. Biol. Chem. 269 (1994), 1815-20); y (b) una tirosina (Tyr 1003) que se une a la ubiquitina ligasa Cbl responsable de la poliubiquitinación, endocitosis y degradación de Met (Peschard *et al*., Mol. Cell 8 (2001), 995-1004); (2) el dominio de tirosina cinasa que, tras la activación del receptor, experimenta transfosforilación en Tyr1234 y Tyr1235; (3) la región C-terminal, que comprende dos tirosinas cruciales (Tyr1349 y Tyr1356) insertadas en un motivo degenerado que representa un sitio de anclaje de múltiples sustratos que puede reclutar varios adaptadores posteriores que contienen el receptor de Met con dominios de homología con Src 2 (SH2), ya que la mayor parte de tirosina cinasas receptoras (RTK) usan diferentes tirosinas para unirse a moléculas de señalización específicas. Se demostró que las dos tirosinas de los sitios de anclaje eran necesarias y suficientes para la transducción de señales tanto *in vitro* como *in vivo* (Maina *et al*., Cell 87 (1996), 531-542; Ponzetto *et al*., Cell 77 (1994), 261-71).

Un ejemplo adicional de una molécula que tiene un dominio extracelular grande es el marcador de endotelio tumoral (TEM) endosialina (= TEM1). Los TEM se sobreexpresan durante la angiogénesis tumoral (St. Croix *et al*., Science 289 (2000), 1197-1202). A pesar del hecho de que no se han caracterizado sus funciones en detalle hasta la fecha, está bien establecido que se expresan fuertemente en células endoteliales vasculares en estudios en tumores y embriones en desarrollo (Carson-Walter *et al*., Cancer Res. 61: 6649-6655, 2001). Por consiguiente, la endosialina, una proteína transmembrana de tipo I de 165 kDa, se expresa en la superficie celular del endotelio de vasos sanguíneos tumorales en una amplia gama de cánceres humanos pero no se detectan en vasos sanguíneos u otros tipos de célula en muchos tejidos normales. Es una molécula similar a lectina de tipo C de 757 aminoácidos que se compone de un péptido señal líder, cinco dominios extracelulares globulares (incluyendo un dominio de lectina de tipo C, un dominio con similitud con el patrón Sushi/ccp/scr y tres repeticiones de EGF), seguido por una región similar a mucina, un segmento transmembrana y una cola citoplasmática corta (Christian *et al*., J. Biol. Chem. 276: 7408-7414, 2001). La proteína central endosialina porta oligosacáridos con uniones a O, abundantemente sialilados y es sensible a *O*-sialoglicoproteína endopeptidasa, situándola en el grupo de moléculas similares a sialomucina. Los 360 aminoácidos N-terminales de endosialina muestran homología con trombomodulina, un receptor implicado en la regulación de la coagulación sanguínea, y con el receptor del complemento C1qRp. Esta relación estructural indica una función para endosialina como receptor del endotelio tumoral. Aunque el ARNm de endosialina se expresa de manera ubicua en células endoteliales en tejidos humanos normales y somáticos murinos, la proteína de endosialina se restringe en gran medida al cuerpo lúteo y tejidos altamente angiogénicos tales como el tejido granular de tumores o heridas en cicatrización (Opavsky *et al*., J. Biol. Chem. 276 (2001, 38795-38807; Rettig *et al*., PNAS 89 (1992), 10832-36). La expresión de la proteína de endosialina está regulada por incremento en células endoteliales tumorales de carcinomas (mesotelioma de mama, de riñón, de pulmón, colorrectal, de colon, de páncreas), sarcomas y tumores neuroectodérmicos (melanoma, glioma, neuroblastoma) (Rettig *et al*., *loc. cit*.).

Además, la endosialina se expresa a bajo nivel en un subconjunto de fibroblastos de estroma tumoral (Brady *et al*., J. Neuropathol. Exp. Neurol. 63 (2004), 1274-83; Opavsky *et al*., *loc. cit*.). Debido a su distribución restringida en tejido normal y abundante expresión en células endoteliales tumorales de muchos tipos diferentes de tumores sólidos, se ha comentado la endosialina como diana para estrategias de tratamiento antiangiogénico basadas en anticuerpos del cáncer. Sin embargo, hasta la fecha, no hay enfoques terapéuticos eficaces que usen endosialina como diana del endotelio tumoral.

Un ejemplo todavía adicional de un antígeno grande es el receptor del factor de crecimiento similar a insulina I (IGF-IR o IGF-1R). IGF-IR es un receptor con actividad tirosina cinasa que tiene una homología del 70% con el receptor de insulina IR. IGF-IR es una glicoproteína de peso molecular de aproximadamente 350.000. Es un receptor hetero-tetramérico del que cada mitad (unidas mediante puentes disulfuro) se compone de una subunidad α extracelular y de una subunidad beta transmembrana. IGF-IR se une a IGF I e IGF II con una afinidad muy alta pero puede unirse igualmente a insulina con una afinidad de 100 a 1000 veces menos. A la inversa, el IR se une a insulina con una afinidad muy alta aunque los ICF sólo se unen al receptor de insulina con una afinidad 100 veces menor. El dominio de tirosina cinasa de IGF-IR y de IR tiene una homología de secuencia muy alta aunque las zonas de homología más débiles afectan respectivamente a la región rica en cisteína situada en la subunidad alfa y la parte C-terminal de la subunidad beta. Las diferencias de secuencia observadas en la subunidad α están situadas en la zona de unión de los ligandos y, por tanto, dan origen a las afinidades relativas de IGF-IR y de IR por los IGF e insulina respectivamente. Las diferencias en la parte C-terminal de la subunidad beta dan como resultado una divergencia en las rutas de señalización de los dos receptores; mediando IGF-IR en efectos mitogénicos, de diferenciación y antiapoptosis, mientras que la activación del IR implica principalmente efectos a nivel de las rutas metabólicas (Baserga *et al*., Biochim. Biophys. Acta, 1332: F105-126, 1997; Baserga R., Exp. Cell. Res., 253:1-6, 1999). Las proteínas tirosina cinasas citoplasmáticas se activan mediante la unión del ligando al dominio extracelular del receptor. La activación de las cinasas implica a su vez la estimulación de diferentes sustratos intracelulares, incluyendo IRS-1, IRS-2, Shc y Grb 10 (Peruzzi F. *et al*., J. Cancer Res. Clin. Oncol., 125:166-173, 1999). Los dos sustratos principales de IGF-IR son IRS y Shc que median, mediante la activación de numerosos efectores posteriores, en la mayoría de los efectos de crecimiento y diferenciación relacionados con la unión de los IGF a este receptor. La disponibilidad de sustratos puede dictar por consiguiente el efecto biológico final relacionado con la activación del IGF-IR. Cuando predomina IRS-1, las células tienden a proliferar y transformarse. Cuando predomina Shc, las células tienden a diferenciarse (Valentinis B. *et al*.; J. Biol. Chem. 274:12423-12430, 1999). Para que la ruta implicada principalmente para los efectos de protección contra la apoptosis es la ruta de las fosfatidil-inositol 3-cinasas (PI 3-cinasas) (Prisco M. *et al*., Horm. Metab. Res., 31:80-89, 1999; Peruzzi F. *et al*., J. Cancer Res. Clin. Oncol., 125:166-173, 1999). El papel del sistema de IGF en la carcinogénesis se ha convertido en objeto de una intensa investigación en los últimos diez años. Este interés siguió al descubrimiento del hecho de que además de sus propiedades mitogénicas y antiapoptosis, IGF-IR parece requerirse para el establecimiento y mantenimiento de un fenotipo transformado. De hecho, está bien establecido que una sobreexpresión o una activación constitutiva de IGF-IR conduce, en una gran variedad de células, a un crecimiento de las células independiente del sostén en medios carentes de suero de ternero fetal, y a la formación de tumores en ratones desnudos. Esto no es en sí mismo una propiedad única puesto que una gran variedad de productos de genes sobreexpresados pueden transformar células, incluyendo un buen número de receptores de factores de crecimiento. Sin embargo, el descubrimiento crucial que ha demostrado claramente el papel principal desempeñado por IGF-IR en la transformación ha sido la demostración de que las células R, en las que se ha inactivado el gen que codifica para IGF.IR, son totalmente resistentes a la transformación por diferentes agentes que habitualmente pueden transformar las células, tales como la proteína E5 del virus del papiloma bovino, una sobreexpresión de EGFR o de PDGFR, el antígeno T de SV40, ras activado o la combinación de estos dos últimos factores (Sell C. *et al*., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 90: 11217-11221, 1993; Sell C. *et al*., Mol. Cell. Biol., 14:3604-3612, 1994; Morrione A. J., Virol., 69:5300-5303, 1995; Coppola D. *et al*., Mol. Cell. Biol., 14:458a-4595, 1994; DeAngelis T *et al*., J. Cell. Physiol., 164:214-221, 1995). IGF-IR se expresa en una gran variedad de tumores y de líneas tumorales y los IGF amplifican el crecimiento tumoral a través de su unión a IGF-IR. Otros argumentos a favor del papel de IGF-IR en la carcinogénesis proceden de estudios que usan anticuerpos monoclonales murinos dirigidos contra el receptor o que usan dominantes negativos de IGF-IR. En efecto, los anticuerpos monoclonales murinos dirigidos contra IGF-IR inhiben la proliferación de numerosas líneas celulares en cultivo y el crecimiento de células tumorales *in vivo* (Arteaga C. *et al*., Cancer Res., 49:6237-6241, 1989 Li *et al*., Biochem. Biophys. Res. Com., 196:92-98, 1993; Zia F *et al*., J. Cell. Biol., 24:269-275, 1996; Scotlandi K *et al*., Cancer Res., 58:4127-4131, 1998). Asimismo, se ha mostrado en los trabajos de Jiang *et al.* (Oncogene, 18:6071-6077, 1999) que un dominante negativo de IGF-IR puede inhibir la proliferación tumoral.

El término “antígeno de superficie celular” tal como se usa en el presente documento indica una molécula, que se presenta sobre la superficie de una célula. En la mayor parte de los casos, esta molécula estará ubicada en o sobre la membrana plasmática de la célula de tal manera que al menos parte de esta molécula sigue siendo accesible desde el exterior la célula en forma terciaria. Un ejemplo no limitativo de una molécula de superficie celular, que está ubicada en la membrana plasmática es una proteína transmembrana que comprende, en su conformación terciaria, regiones de hidrofilicidad e hidrofobicidad. En este caso, al menos una región hidrófoba permite que se incluya la molécula de superficie celular, o se inserte en la membrana plasmática hidrófoba de la célula mientras que las regiones hidrófilas se extienden a ambos lados de la membrana plasmática en el citoplasma y el espacio extracelular, respectivamente. Ejemplos no limitativos de moléculas de superficie celular que están ubicadas sobre la membrana plasmática son proteínas que se han modificado en un residuo de cisteína para que porte un grupo

palmitoílo, proteínas modificadas en un residuo de cisteína C-terminal para que porte un grupo farnesilo o proteínas que se han modificado en el extremo C-terminal para que porten un anclaje de glicosil-fosfatidil-inositol ("GPI"). Estos grupos permiten la unión covalente de proteínas a la superficie externa de la membrana plasmática, donde siguen siendo accesibles para el reconocimiento por moléculas extracelulares tales como anticuerpos. Ejemplos de antígenos de superficie celular son CD3 (en particular CD3ε), PSMA, FAPα, c-MET, endosialina e IGF-IR. Tal como se describió anteriormente en el presente documento, PSMA, FAPα, c-MET, endosialina e IGF-IR son antígenos de superficie celular que son dianas para la terapia del cáncer, incluyendo, pero sin limitarse a tumores sólidos.

En vista de esto, los antígenos diana PSMA, FAPα, c-MET, endosialina e IGF-IR pueden caracterizarse también como antígenos tumorales. El término "antígeno tumoral" tal como se usa en el presente documento puede entenderse como aquellos antígenos que se presentan en células tumorales. Estos antígenos pueden presentarse en la superficie celular con una parte extracelular, que se combina a menudo con una parte transmembrana y citoplasmática de la molécula. Estos antígenos pueden presentarse a veces sólo por células tumorales y nunca por las normales. Los antígenos tumorales pueden expresarse exclusivamente en células tumorales o podrían representar una mutación específica de tumor en comparación con células normales. En este caso, se denominan antígenos específicos de tumor. Más comunes son los antígenos que se presentan por células tumorales y células normales, y se denominan antígenos asociados a tumor. Estos antígenos asociados a tumor pueden sobreexpresarse en comparación con las células normales o son accesibles para la unión a anticuerpos en células tumorales debido a la estructura menos compacta del tejido tumoral en comparación con el tejido normal.

Según la presente invención, un dominio de proteína plegado independientemente se define como una parte diferenciada de una proteína formada por un único tramo continuo de aminoácidos dentro de la secuencia primaria de la proteína, por ejemplo que se conoce a partir de su estructura cristalina, que adopta la "conformación correcta" sin requerir sostén de otras partes de la proteína o que se predice que lo hará mediante comparación con modelos de Markow ocultos en bibliotecas de dominios de secuencia descritos, tales como PFAM (Bateman (2000) Nucleic Acids Res. 28: 263-266) y SMART (Schultz (2000) Nucleic Acids Res. 28: 231-234), búsquedas de similitud de secuencia en bases de datos con las herramientas BLAST y PSI-BLAST (Altschul (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402) que se basan en el concepto de un ancestro evolutivo común entre secuencias homólogas secuencialmente o cualquier otro método de predicción de dominios del estado de la técnica. Los dominios plegados independientemente de la misma cadena de proteína se unen a menudo mediante un segmento flexible de aminoácidos, contándose cada mitad del segmento flexible hasta su dominio de proteína plegado independientemente adyacente. Los dominios plegados independientemente de la misma proteína pueden conectarse en una molécula precursora mediante un sitio de escisión de proteasas y después de procesamiento proteolítico puede residir en dos cadenas de proteína conectadas diferentes en la molécula madura. Los dominios de proteína plegados independientemente pueden comprender subdominios definidos funcional y/o estructuralmente que no adoptan su conformación correcta sin requerir sostén por otras partes de la proteína porque están formados por tramos discontinuos de aminoácidos extracelulares dentro de la secuencia primaria de la proteína o se mantiene en su conformación correcta por partes adyacentes u otras partes de la proteína.

El término "método para la selección", y respectivamente el término "seleccionar" indica en el contexto de la presente invención la identificación y el aislamiento de uno o más anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla de una población de anticuerpos candidatos. En particular, los anticuerpos candidatos se someten a prueba en entornos independientes para determinar la unión y la mediación de la citotoxicidad para cada una de las tres poblaciones de células hospedadoras diferentes. Las poblaciones de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que van a someterse a prueba y los métodos para la generación de tales poblaciones se describen en los ejemplos adjuntos. Puesto que el método permite el aislamiento de uno o más anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla, se entiende también que el método es un método para la producción de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla. Por supuesto, tal método para la producción implica la producción de la población de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla, de la que se aíslan el uno o más, que se unen a los epítopos proximales a la membrana.

Tal como se usa en el presente documento, un "anticuerpo biespecífico de cadena sencilla" indica una única cadena de polipéptido que comprende dos dominios de unión. Cada dominio de unión comprende una región variable de una cadena pesada de anticuerpo ("región VH"), en el que la región VH del primer dominio de unión se une específicamente a la molécula de CD3, y la región VH del segundo dominio de unión se une específicamente al dominio extracelular de una proteína de membrana en una célula diana, por ejemplo a PSMA, FAPα, c-MET, endosialina/TEM1 o IGF-1R. Los dos dominios de unión se conectan opcionalmente entre sí mediante un espaciador de polipéptido corto. Un ejemplo no limitativo de un espaciador de polipéptido es Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) y repeticiones del mismo. Cada dominio de unión puede comprender adicionalmente una región variable de una cadena ligera de anticuerpo ("región VL"), conectándose la región VH y la región VL dentro de cada uno de los dominios de unión primero y segundo entre sí a través de un ligador de polipéptido, por ejemplo del tipo dado a conocer y reivindicado en el documento EP 623679 B1, pero en cualquier caso lo suficientemente largo como para permitir que la región VH y la región VL del primer dominio de unión y la región VH y la región VL del segundo dominio de unión se apareen unas con otras de tal manera que, conjuntamente, pueden unirse específicamente a los dominios de unión primero y segundo respectivos.

El término "proteína" se conoce bien en la técnica y describe compuestos biológicos. Las proteínas comprenden una

o más cadenas de aminoácidos (polipéptidos), mediante las cuales los aminoácidos se unen entre sí a través de un enlace peptídico. El término “polipéptido” tal como se usa en el presente documento describe un grupo de moléculas, que consiste en más de 30 aminoácidos. Según la invención, el grupo de polipéptidos comprende “proteínas” siempre que las proteínas consistan en una única cadena de polipéptido. También en línea con la definición, el término “polipéptido” describe fragmentos de proteínas siempre que estos fragmentos consistan en más de 30 aminoácidos. Los polipéptidos pueden formar además multímeros tales como dímeros, trímeros y oligómeros superiores, es decir que consisten en más de una molécula de polipéptido. Las moléculas de polipéptido que forman tales dímeros, trímeros etc. pueden ser idénticas o no idénticas. Las estructuras de orden superior correspondientes de tales multímeros se denominan, por consiguiente, homo o heterodímeros, homo o heterotrímeros, etc. Un ejemplo de un hereteromultímero es una molécula de anticuerpo, que, en su forma que se produce de manera natural, consiste en dos cadenas ligeras de polipéptido idénticas y dos cadenas pesadas de polipéptido idénticas. Los términos “polipéptido” y “proteína” también se refieren a proteínas/polipéptidos modificados de manera natural en los que se efectúa la modificación, por ejemplo, mediante modificaciones postraduccionales como glicosilación, acetilación, fosforilación y similares. Tales modificaciones se conocen bien en la técnica.

El término “dominio de unión” caracteriza, en relación con la presente invención, un dominio de un polipéptido que se une específicamente a/interacciona con una estructura/antígeno/epítopo diana dado. Por tanto, el dominio de unión es un “sitio de interacción con antígeno”.

El término “sitio de interacción con antígeno” define, según la presente invención, un motivo de un polipéptido, que puede interaccionar específicamente con un antígeno específico o un grupo específico de antígenos, por ejemplo el antígeno idéntico en diferentes especies. Dicha unión/interacción se entiende también que define un “reconocimiento específico”. El término “que reconoce específicamente” significa según esta invención que la molécula de anticuerpo puede interaccionar específicamente con y/o unirse a al menos dos, preferiblemente al menos tres, más preferiblemente al menos cuatro aminoácidos de un antígeno, por ejemplo el antígeno CD3 humano y los antígenos diana tal como se definen en el presente documento. Tal unión puede ejemplificarse mediante la especificidad de un “principio de llave y cerradura”. Por tanto, motivos específicos en la secuencia de aminoácidos del dominio de unión y el antígeno se unen entre sí como resultado de su estructura primaria, secundaria o terciaria así como el resultado de modificaciones secundarias de dicha estructura. La interacción específica del sitio de interacción con antígeno con su antígeno específico puede dar resultado también una unión sencilla de dicho sitio al antígeno. Además, la interacción específica del dominio de unión/sitio de interacción con antígeno con su antígeno específico puede dar como resultado alternativamente la iniciación de una señal, por ejemplo debido a la inducción de un cambio de la conformación del antígeno, una oligomerización del antígeno, etc.

El término “anticuerpo” comprende derivados o fragmentos funcionales del mismo que conservan todavía la especificidad de unión. Se conocen bien en la técnica técnicas para la producción de anticuerpos y se describen, por ejemplo en Harlow y Lane “Antibodies, A Laboratory Manual”, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 y Harlow y Lane “Using Antibodies: A Laboratory Manual” Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999. El término “anticuerpo” también comprende inmunoglobulinas (Ig) de diferentes clases (es decir IgA, IgG, IgM, IgD e IGE) y subclases (tales como IgG1, IgG2 etc.).

La definición del término “anticuerpo” incluye también realizaciones tales como anticuerpos quiméricos, de cadena sencilla y humanizados, así como fragmentos de anticuerpo, como, entre otros, fragmentos Fab. Los fragmentos de anticuerpo o derivados comprenden además fragmentos $F(ab')_2$, Fv, scFv o anticuerpos de un solo dominio, anticuerpos de un solo dominio variable o un solo dominio variable de inmunoglobulina que comprende únicamente un dominio variable, que podría ser VH o VL, que se une específicamente a un antígeno o epítopo independientemente de otros dominios o regiones V; véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) y (1999), *loc. cit*. Un solo dominio variable de inmunoglobulina de este tipo engloba no sólo un polipéptido de un solo dominio de anticuerpo aislado, sino también polipéptidos más grandes que comprenden uno o más monómeros de una secuencia de polipéptido de un solo dominio de anticuerpo.

Se conocen en la técnica diversos procedimientos y pueden usarse para la producción de tales anticuerpos y/o fragmentos. Por tanto, los derivados (de anticuerpo) pueden producirse también por peptidomiméticos. Además, pueden adaptarse técnicas descritas para la producción de anticuerpos de cadena sencilla (véase, entre otros, la patente estadounidense 4.946.778) para producir anticuerpos de cadena sencilla específicos para polipéptido(s) elegido(s). Además, pueden usarse animales transgénicos para expresar anticuerpos humanizados o humanos específicos para polipéptidos y proteínas de fusión. Para la preparación de anticuerpos monoclonales, puede usarse cualquier técnica que proporcione anticuerpos producidos mediante cultivos continuos de líneas celulares. Los ejemplos de tales técnicas incluyen la técnica del hibridoma (Köhler y Milstein Nature 256 (1975), 495-497), la técnica del trioma, la técnica del hibridoma de células B humanas (Kozbor, Immunology Today 4 (1983), 72) y la técnica del hibridoma de VEB para producir anticuerpos monoclonales humanos (Cole *et al*., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc. (1985), 77-96). Puede usarse resonancia por plasmones de superficie tal como se emplea en el sistema BIAcore para aumentar la eficacia de anticuerpos de fago que se unen a un epítopo de un polipéptido diana, tal como CD3 (épsilon), PSMA o FAPα, c-MET, TEM1 o IGF-1R (Schier, Human Antibodies Hybridomas 7 (1996), 97-105; Malmborg, J. Immunol. Methods 183 (1995), 7-13). Se prevé también en el contexto de esta invención que el término “anticuerpo” comprenda constructos de anticuerpos, que pueden expresarse en un hospedador tal como se describe a continuación en el presente documento, por ejemplo constructos de anticuerpos

que pueden transfectarse y/o transducirse a través de, entre otros, virus o vectores de plásmido.

El término “interacción específica” tal como se usa según la presente invención significa que el dominio de unión no experimenta reacción cruzada o no lo hace significativamente con polipéptidos que tienen estructura similar a los que se unen por el dominio de unión, y que podrían expresarse por las mismas células que el polipéptido de interés. Puede someterse a prueba la reactividad cruzada de un panel de dominios de unión en investigación, por ejemplo, evaluando la unión de dicho panel de dominios de unión en condiciones convencionales (véanse, por ejemplo, Harlow y Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 y Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999). Los ejemplos de la interacción específica de un dominio de unión con un antígeno específico comprenden la especificidad de un ligando por su receptor. Dicha definición comprende particularmente la interacción de ligandos, que inducen una señal tras su unión a su receptor específico. Los ejemplos de dicha interacción, que está también particularmente comprendida por dicha definición, es la interacción de un determinante antigénico (epítopo) con el dominio de unión (sitio de unión antigénico) de un anticuerpo.

Según una realización preferida del método de la invención, el primer dominio de unión se une a CD3 épsilon (CD3ε) de ser humano y *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus*. En este contexto, se prefiere particularmente que el primer dominio de unión pueda unirse a un epítopo de ser humano y *Callithrix jacchus*, la cadena de CD3ε de *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus* se une a un epítopo, que forma parte de una secuencia de aminoácidos comprendida en el grupo que consiste en las SEQ ID NO. 2, 4, 6 y 8.

Tal como se usa en el presente documento, “ser humano” y “hombre” se refieren a la especie *Homo sapiens*. En lo que respecta a los usos médicos de los constructos descritos en el presente documento, los pacientes humanos van a tratarse con la misma molécula.

El término anticuerpo “humano” tal como se usa en el presente documento ha de entenderse que significa que el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tal como se define en el presente documento, comprende (una) secuencia(s) de aminoácidos contenida(s) en el repertorio de anticuerpos de línea germinal humana. Para los fines de definición en el presente documento, dicho anticuerpo biespecífico de cadena sencilla puede considerarse por tanto humano si consiste en tal(es) secuencia(s) de aminoácidos de línea germinal humana, es decir si la secuencia(s) de aminoácidos del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla en cuestión es/son idéntica(s) a (una) secuencia(s) de aminoácidos de línea germinal humana expresada(s). Un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tal como se define en el presente documento también puede considerarse humano si consiste en (una) secuencia(s) que se desvía(s) de su(s) secuencia(s) de línea germinal humana más próxima(s) en no más de lo que se esperaría debido a la huella de hipermutación somática. Adicionalmente, los anticuerpos de muchos mamíferos no humanos, por ejemplo roedores tales como ratones y ratas, comprenden secuencias de aminoácidos de CDR3 de VH que puede esperarse que existan también en el repertorio de anticuerpos humanos expresado. Cualquiera de tal(es) secuencia(s) de origen humano o no humano que puede esperarse que existan en el repertorio humano expresado se consideraría “humana” también para los fines de la presente invención.

Aunque los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla captadores de células T descritos en la técnica tienen gran potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades malignas, la mayor parte de estas moléculas biespecíficas están limitadas porque son específicas de la especie y reconocen sólo antígeno humano, y, debido a similitud genética, probablemente el homólogo de chimpancé.

En el presente documento, los ejemplos descritos de primeros dominios de unión preferidos se unen a un fragmento de polipéptido de 1-27 residuos de aminoácido N-terminal del dominio extracelular de CD3 épsilon. Se identificó sorprendentemente este fragmento de polipéptido de 1-27 residuos de aminoácido que, a diferencia de todos los demás epítopos conocidos de CD3 épsilon descritos en la técnica, mantiene su integridad estructural tridimensional cuando se extrae de su entorno nativo en el complejo CD3 (y se fusiona opcionalmente a una secuencia de aminoácidos heterolóloga tal como EpCAM o una parte Fc de inmunoglobulina).

CD3 épsilon se extrae, por ejemplo, de su entorno nativo y/o está comprendida por (presentado sobre la superficie de) una célula T.

Se prevé también *Macaca mulatta*, también conocido como mono Rhesus como otro primate preferido. Por tanto, se prevé que anticuerpos se unan (que pueden unirse a) al epítopo independiente del contexto de un fragmento de polipéptido de 1-27 residuos de aminoácido N-terminal del dominio extracelular de CD3 épsilon de ser humano y *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus*, *Saimiri sciureus* y *Macaca fascicularis* (o bien SEQ ID 863 o bien 864 o ambas), y opcionalmente también a *Macaca mulatta*. Una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende un primer dominio de unión tal como se describe en el presente documento puede obtenerse (es obtenible mediante) o puede fabricarse según el protocolo expuesto en los ejemplos adjuntos (en particular el ejemplo 2). Para ello, se prevé (a) inmunizar ratones con un fragmento de polipéptido de 1-27 residuos de aminoácido N-terminal del dominio extracelular de CD3 épsilon de ser humano y/o *Saimiri sciureus*; (b) generar una biblioteca de scFv de anticuerpos murinos inmunitarios; (c) identificar elementos de unión específicos de CD3 épsilon sometiendo a prueba la capacidad para unirse a al menos las SEQ ID NO. 2, 4, 6 y 8.

La independencia del contexto del epítopo CD3 proporcionado en el presente documento corresponde a los primeros 27 aminoácidos N-terminales de CD3 épsilon o fragmentos funcionales de este tramo de 27 aminoácidos. La expresión “independiente del contexto,” tal como se usa en el presente documento en relación con el epítopo CD3 significa que la unión de las moléculas de unión/moléculas de anticuerpo de la invención descritas en el presente documento no conduce a un cambio o una modificación de la conformación, secuencia o estructura que rodea al determinante antigénico o epítopo. En cambio, el epítopo CD3 reconocido por una molécula de unión a CD3 convencional (por ejemplo tal como se da a conocer en los documentos WO 99/54440 o WO 04/106380) se localiza en la cadena de CD3 épsilon de manera C-terminal con respecto a los 1-27 aminoácidos N-terminales del epítopo independiente del contexto, donde sólo adopta la conformación correcta si se incluye dentro de la parte restante de la cadena épsilon y se mantiene en la posición estérica adecuada mediante heterodimerización de la cadena épsilon con cualquiera de la cadena gamma o delta de CD3. Dominios de unión de anticuerpos anti-CD3 como parte de moléculas de cadena sencilla biespecíficas tal como se proporcionan en el presente documento y se generan (y dirigen) contra un epítopo CD3 independiente del contexto prevén una mejora clínica sorprendente con respecto a la redistribución de células T y, por tanto, un perfil de seguridad más favorable. Sin querer restringirse por la teoría, puesto que el epítopo CD3 es independiente del contexto, formando un subdominio autosuficiente autónomo sin mucha influencia sobre la parte restante del complejo CD3, el dominio de unión a CD3 de las moléculas de cadena sencilla biespecíficas proporcionadas en el presente documento induce menos cambios alostéricos en la conformación de CD3 que las moléculas de unión a CD3 convencionales (como las moléculas proporcionadas en los documentos WO 99/54440 o WO 04/106380), que reconocen epítopos CD3 dependientes del contexto.

La independencia del contexto del epítopo CD3 que se reconoce por el dominio de unión a CD3 de los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla, aislados respectivamente mediante el método de la invención, se asocia con menos o sin redistribución de células T (la redistribución de células T equivale a un episodio inicial de disminución y posterior recuperación de los recuentos absolutos de células T) durante la fase inicial de tratamiento con dicho anticuerpo biespecífico de cadena sencilla. Esto da como resultado un mejor perfil de seguridad de los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla en comparación con moléculas de unión a CD3 convencionales conocidas en la técnica, que reconocen epítopos CD3 dependientes del contexto. Particularmente, dado que la redistribución de células T durante la fase inicial de tratamiento con moléculas de unión a CD3 es un factor de riesgo importante para acontecimientos adversos, como acontecimientos adversos del SNC, los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla al reconocer un epítopo CD3 independiente del contexto en vez de uno dependiente del contexto, tiene una ventaja de seguridad sustancial con respecto a las moléculas de unión a CD3 conocidas en la técnica. Los pacientes con tales acontecimientos adversos del SNC relacionados con la redistribución de células T durante la fase inicial de tratamiento con moléculas de unión a CD3 convencionales padecen habitualmente confusión y desorientación, en algunos casos también incontinencia urinaria. La confusión es un cambio en el estado mental en el que el paciente no puede pensar con su nivel de claridad habitual. El paciente tiene habitualmente dificultades para concentrarse y el pensamiento no sólo es difuso y poco claro sino que a menudo se ralentiza significativamente. Los pacientes con acontecimientos adversos del SNC relacionados con la redistribución de células T durante la fase inicial de tratamiento con moléculas de unión a CD3 convencionales pueden padecer también pérdida de memoria. Con frecuencia, la confusión conduce a la pérdida de la capacidad para reconocer personas, lugares, la hora o la fecha. Son comunes sensaciones de desorientación en la confusión, y se ve alterada la capacidad para tomar decisiones. Los acontecimientos adversos del SNC relacionados con la redistribución de células T durante la fase inicial de tratamiento con moléculas de unión a CD3 convencionales pueden comprender además habla farfullante y/o dificultades para encontrar las palabras. Este trastorno puede afectar tanto la expresión como la comprensión del lenguaje así como de la lectura y la escritura. Además de la incontinencia urinaria, también pueden acompañar vértigo y mareo a los acontecimientos adversos del SNC relacionados con la redistribución de células T durante la fase inicial de tratamiento con moléculas de unión a CD3 convencionales en algunos pacientes.

El mantenimiento de la estructura tridimensional dentro del fragmento de polipéptido de 27 aminoácidos N-terminal de CD3 épsilon mencionado puede usarse para la generación de dominios de unión, preferiblemente humanos, que pueden unirse al N fragmento de polipéptido de CD3 épsilon -terminal *in vitro* y al complejo CD3 nativo (subunidad de CD3 épsilon del mismo) en células T *in vivo* con la misma afinidad de unión. Estos datos indican fuertemente que el fragmento N-terminal tal como se describe en el presente documento forma una conformación terciaria, que es similar a su estructura que existe normalmente *in vivo.* Se realizó una prueba muy sensible de la importancia de la integridad estructural de los aminoácidos 1-27 del fragmento de polipéptido N-terminal de CD3 épsilon. Los aminoácidos individuales de los aminoácidos 1-27 del fragmento de polipéptido N-terminal de CD3 épsilon se cambiaron a alanina (barrido de alanina) para someter a prueba la sensibilidad de los aminoácidos 1-27 del fragmento de polipéptido N-terminal de CD3 épsilon para perturbaciones menores.

Inesperadamente, se ha encontrado que el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla, preferiblemente humano, así aislado no sólo reconoce el fragmento N-terminal humano de CD3 épsilon, sino también los fragmentos homólogos correspondientes de CD3 épsilon de diversos primates, incluyendo monos del nuevo mundo (tití, *Callithrix jacchus*; *Saguinus oedipus*; *Saimiri sciureus*) y monos del viejo mundo (*Macaca fascicularis*, también conocido como macaco cinomolgo; o *Macaca mulatta*, también conocido como mono Rhesus). Por tanto, puede detectarse especificidad por múltiples primates de los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla. La especificidad por múltiples primates de los dominios de unión se define en el presente documento como especificidad entre especies.

La secuencia de aminoácidos de los fragmentos N-terminales mencionados anteriormente de CD3 épsilon se

representan en SEQ ID No. 2 (humano), SEQ ID No. 4 (*Callithrix jacchus*); SEQ ID No. 6 (*Saguinus oedipus*); SEQ ID No. 8 (*Saimiri sciureus*); SEQ ID No. 863 *QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTILTC* o SEQ ID No. 864 *QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILT* (*Macaca fascicularis*, también conocido como macaco cinomolgo) y SEQ ID No. 865 *QDGNEEMGSITQTPYHVSISGTTVILT* (*Macaca mulatta*, también conocido como mono Rhesus).

El término "especificidad entre especies" o "especificidad interespecies" tal como se usa en el presente documento significa la unión de un dominio de unión descrito en el presente documento a la misma molécula diana en seres humanos y primates distintos de chimpancé. Por tanto, "especificidad entre especies" o "especificidad interespecies" ha de entenderse como una reactividad interespecies con la misma molécula "X" expresada en diferentes especies, pero no con una molécula distinta de "X". Puede determinarse la especificidad entre especies de un anticuerpo monoclonal que reconoce por ejemplo CD3 épsilon humano, con un CD3 épsilon de primate distinto de chimpancé, por ejemplo CD3 épsilon de macaco, por ejemplo, mediante análisis de FACS. El análisis de FACS se lleva a cabo de manera que el anticuerpo monoclonal respectivo se somete a prueba para determinar la unión a células de ser humano y primate distinto de chimpancé, por ejemplo células de macaco, que expresan dichos antígenos CD3 épsilon de ser humano y de primate distinto de chimpancé, respectivamente. Se muestra un ensayo apropiado en los siguientes ejemplos. El contenido mencionado anteriormente se aplica cambiando lo que se deba cambiar para los antígenos diana PSMA, FAPα, endosialina (TEM1), c-MET e IGF-1R: puede determinarse la especificidad entre especies de un anticuerpo monoclonal que reconoce por ejemplo PSMA humano, por un PSMA de primate distinto de chimpancé, por ejemplo PSMA de macaco, por ejemplo, mediante análisis de FACS. El análisis de FACS se lleva a cabo de manera que el anticuerpo monoclonal respectivo se somete a prueba para determinar la unión a células de ser humano y primate distinto de chimpancé, por ejemplo células de macaco, que expresan dichos antígenos PSMA de ser humano y primate distinto de chimpancé, respectivamente.

Tal como se usa en el presente documento, CD3 épsilon indica una molécula expresada como parte del receptor de células T y tiene el significado que se le atribuye normalmente en la técnica anterior. En ser humano, engloba en forma combinada individual o independientemente todas las subunidades de CD3 conocidas, por ejemplo CD3 épsilon, CD3 delta, CD3 gamma, CD3 zeta, CD3 alfa y CD3 beta. Los antígenos CD3 no humanos, de primate distinto de chimpancé a los que se hace referencia en el presente documento son, por ejemplo, CD3 de *Macaca fascicularis* y CD3 de *Macaca mulatta*. En *Macaca fascicularis,* engloba CD3 épsilon negativo para FN-18 y CD3 épsilon positivo para FN-18, CD3 gamma y CD3 delta. En *Macaca mulatta,* engloba CD3 épsilon, CD3 gamma y CD3 delta. Preferiblemente, dicho CD3 tal como se usa en el presente documento es CD3 épsilon.

El CD3 épsilon humano se indica en el n.º de registro GenBank NM_000733 y comprende SEQ ID NO. 1. El CD3 gamma humano se indica en el n.º de registro GenBank NM_000073. El CD3 delta humano se indica en el n.º de registro GenBank NM_000732.

El CD3 épsilon "negativo para FN-18" de *Macaca fascicularis* (es decir CD3 épsilon no reconocido por el anticuerpo monoclonal FN-18 debido a un polimorfismo tal como se expuso anteriormente) se indica en el n.º de registro GenBank AB073994.

El CD3 épsilon "positivo para FN-18" de *Macaca fascicularis* (es decir CD3 épsilon reconocido por anticuerpo monoclonal FN-18) se indica en el n.º de registro GenBank AB073993. El CD3 gamma de *Macaca fascicularis* se indica en el n.º de registro GenBank AB073992. El CD3 delta de *Macaca fascicularis* se indica en el n.º de registro GenBank AB073991.

Las secuencias de ácido nucleico y secuencias de aminoácidos de los homólogos respectivos de CD3 épsilon, gamma y delta de *Macaca mulatta* pueden identificarse y aislarse mediante técnicas recombinantes descritas en la técnica (Sambrook *et al.* Molecular Cloning: A Laboratory Manual; Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3ª edición 2001). Esto se aplica cambiando lo que se deba cambiar a los homólogos de CD3 épsilon, gamma y delta de otros primates distintos de chimpancé tal como se definen en el presente documento. La identificación de la secuencia de aminoácidos de *Callithrix jacchus*, *Saimiri sciureus* y *Saguinus oedipus* se describe en los ejemplos adjuntos. La secuencia de aminoácidos del dominio extracelular del CD3 épsilon de *Callithrix jacchus* se representa en SEQ ID NO: 3, la de *Saguinus oedipus* se representa en SEQ ID NO: 5 y la de *Saimiri sciureus* se representa en SEQ ID NO: 7.

En línea con lo anterior, el término "epítopo" define un determinante antigénico, que se une/identifica específicamente por un dominio de unión tal como se define en el presente documento. El dominio de unión puede unirse específicamente a/interaccionar con epítopos conformacionales o continuos, que son únicos para la estructura diana, por ejemplo la cadena de CD3 épsilon de ser humano y primate distinto de chimpancé. Un epítopo conformacional o continuo se caracteriza para antígenos de polipéptido por la presencia de dos o más residuos de aminoácido diferenciados que están separados en la secuencia primaria, pero que se juntan en la superficie de la molécula cuando el polipéptido se pliega en la proteína/antígeno nativo (Sela, (1969) Science 166, 1365 y Laver, (1990) Cell 61, 553-6). Los dos o más residuos de aminoácido diferenciados que contribuyen al epítopo están presentes en secciones independientes de una o más cadena(s) de polipéptido. Estos residuos se juntan en la superficie de la molécula cuando la(s) cadena(s) de polipéptido se pliega(n) en una estructura tridimensional para constituir el epítopo. En cambio, un epítopo continuo o lineal consiste en dos o más residuos de aminoácido diferenciados, que están presentes en un único segmento lineal de una cadena de polipéptido. Dentro de la presente

invención, un epítopo CD3 “dependiente del contexto” se refiere a la conformación de dicho epítopo. Un epítopo dependiente del contexto de este tipo, localizado en la cadena épsilon de CD3, sólo puede desarrollar su conformación correcta si se incluye dentro de la parte restante de la cadena épsilon y se mantiene en la posición adecuada mediante heterodimerización de la cadena épsilon con la cadena o bien gamma o bien delta de CD3. En cambio, un epítopo CD3 independiente del contexto tal como se proporciona en el presente documento se refiere a un polipéptido de 1-27 residuos de aminoácido N-terminal o un fragmento funcional del mismo de CD3 épsilon. Este polipéptido de 1-27 residuos de aminoácido N-terminal o un fragmento funcional del mismo mantiene su integridad estructural tridimensional y conformación correcta cuando se extrae de su entorno nativo en el complejo CD3. La independencia del contexto del polipéptido de 1-27 residuos de aminoácido N-terminal o un fragmento funcional del mismo, que forma parte del dominio extracelular de CD3 épsilon, representa, por tanto, un epítopo que es completamente diferente a los epítopos de CD3 épsilon descritos en relación con un método para la preparación de moléculas de unión humanas en el documento WO 2004/106380. Dicho método usó CD3 épsilon recombinante expresado exclusivamente. La conformación de este CD3 épsilon recombinante expresado exclusivamente difería de la que adoptaba en su forma natural, es decir, la forma en la que existe la subunidad épsilon de CD3 del complejo TCR/CD3 como parte de un complejo no covalente con la subunidad o bien CD3-delta o bien CD3-gamma del complejo TCR/CD3. Cuando tal proteína de CD3 épsilon recombinante expresado exclusivamente se usa como antígeno para la selección de anticuerpos a partir de una biblioteca de anticuerpos, se identifican anticuerpos específicos para este antígeno de la biblioteca aunque una biblioteca de este tipo no contenga anticuerpos con especificidad por antígenos propios/autoantígenos. Esto se debe al hecho de que la proteína de CD3 épsilon recombinante expresado exclusivamente no existe *in vivo*; no es un autoantígeno. Por consiguiente, no se han reducido las subpoblaciones de células B que expresan anticuerpos específicos para esta proteína *in vivo*; una biblioteca de anticuerpos construida a partir de tales células B contendría material genético para anticuerpos específicos para la proteína de CD3 épsilon recombinante expresado exclusivamente.

Sin embargo, puesto que el polipéptido de 1-27 residuos de aminoácido N-terminal independiente del contexto o un fragmento funcional del mismo es un epítopo, que se pliega en su forma nativa, no pueden identificarse dominios de unión en línea con la presente invención mediante métodos basados en el enfoque descrito en el documento WO 2004/106380. Por tanto, podría verificarse en pruebas que moléculas de unión tal como se dan a conocer en el documento WO 2004/106380 no pueden unirse a los 1-27 residuos de aminoácido N-terminales de la cadena de CD3 épsilon. Así, moléculas de unión anti-CD3 o moléculas de anticuerpo anti-CD3 convencionales (por ejemplo tal como se dan a conocer en el documento WO 99/54440) se unen a la cadena de CD3 épsilon en una posición que está ubicada de manera más C-terminal que el polipéptido de 1-27 residuos de aminoácido N-terminal independiente del contexto o un fragmento funcional proporcionado en el presente documento. Las moléculas de anticuerpo OKT3 y UCHT-1 de la técnica anterior también tienen una especificidad por la subunidad épsilon del complejo TCR/CD3 entre los residuos de aminoácido 35 a 85 y, por consiguiente, el epítopo de estos anticuerpos está ubicado también de manera más C-terminal. Además, UCHT-1 se une a la cadena de CD3 épsilon en una región entre los residuos de aminoácido 43 a 77 (Tunnacliffe, Int. Immunol. 1 (1989), 546-50; Kjer-Nielsen, PNAS 101, (2004), 7675-7680; Salmeron, J. Immunol. 147 (1991), 3047-52). Por tanto, las moléculas anti-CD3 de la técnica anterior no se unen a y no están dirigidas contra el epítopo de 1-27 residuos de aminoácido N-terminal independiente del contexto definido en el presente documento (o un fragmento funcional del mismo). En particular, el estado de la técnica no puede proporcionar moléculas anti-CD3 que se unen específicamente al epítopo de 1-27 residuos de aminoácido N-terminal independiente del contexto y que son específicas entre especies, es decir se unen a CD3 épsilon de ser humano y de primate distinto de chimpancé.

Tal como se usa en el presente documento, el término “humanizado”, “humanización”, “similar a humano” o variantes relacionadas gramaticalmente del mismo se usan de manera intercambiable para referirse a un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende en al menos uno de sus dominios de unión al menos una región determinante de la complementariedad (“CDR”) de un anticuerpo no humano o fragmento del mismo. Se describen enfoques de humanización, por ejemplo, en los documentos WO 91/09968 y US 6.407.213. Como ejemplos no limitativos, el término engloba el caso en el que una región variable de al menos un dominio de unión comprende una única región CDR, por ejemplo la tercera región CDR de la VH (CDRH3), de otro animal no humano, por ejemplo un roedor, así como el caso en el que una o ambas región/regiones variable(s) comprende(n) en cada una de sus respectivas CDR primera, segunda y tercera, las CDR de dicho animal no humano. En el caso de que todas las CDR de un dominio de unión del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla se hayan reemplazado por sus equivalentes correspondientes de, por ejemplo, un roedor, se habla normalmente de “injerto de CDR”, y este término ha de entenderse como que está englobado por el término “humanizado” o variantes relacionadas gramaticalmente del mismo tal como se usan en el presente documento. El término “humanizado” o variantes relacionadas gramaticalmente del mismo engloba también casos en los que, además del reemplazo de una o más regiones CDR dentro de una VH y/o VL del primer y/o segundo dominio de unión, se ha(n) realizado mutación/mutaciones adicional(es) (por ejemplo, sustituciones) de al menos un único residuo de aminoácido dentro de las regiones de marco (“FR”) entre las CDR de tal manera que los aminoácidos en esa(s) posiciones corresponde(n) al/a los aminoácido(s) en esa(s) posiciones en el animal del que se derivan las regiones CDR usadas para el reemplazo. Tal como se conoce en la técnica, tales mutaciones individuales se realizan a menudo en las regiones de marco tras injerto de CDR para restaurar la afinidad de unión original del anticuerpo no humano usado como donador de CDR para su molécula diana. El término “humanizado” puede englobar además (una) sustitución/sustituciones de aminoácidos en las regiones CDR de un animal no humano al/a los aminoácido(s) de una región CDR

correspondiente de un anticuerpo humano, además de las sustituciones de aminoácidos en las regiones de marco tal como se describió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “homólogo” u “homología” ha de entenderse tal como sigue: se concluye a menudo homología entre proteínas y ADN basándose en la similitud de secuencia, especialmente en bioinformática. Por ejemplo, en general, si dos o más genes tienen secuencias de ADN altamente similares, es probable que sean homólogos. Pero puede surgir similitud de secuencia de diferentes ancestros: secuencias cortas pueden ser similares por casualidad, y pueden ser similares secuencias debido a que ambas se seleccionaron para unirse a una proteína particular, tal como un factor de transcripción. Tales secuencias son similares pero no homólogas. Las regiones de secuencia que son homólogas también se denominan conservadas. Esto no ha de confundirse con la conservación en secuencias de aminoácidos en las que el aminoácido en una posición específica ha cambiado pero las propiedades fisicoquímicas del aminoácido permanecen inalteradas. Las secuencias homólogas son de dos tipos: ortólogas y parálogas. Las secuencias homólogas son ortólogas si se separaron por un acontecimiento de evolución de las especies: cuando una especie diverge a dos especies independientes, las copias divergentes de un único gen en las especies resultantes se dice que son ortólogas. Ortólogos, o genes ortólogos, son genes en diferentes especies que son similares entre sí porque se originaron a partir de un ancestro común. La prueba más evidente de que dos genes similares son ortólogos es el resultado de un análisis filogenético del linaje del gen. Los genes que se encuentran dentro de un clado son ortólogos, descendieron de un ancestro común. Los ortólogos tienen a menudo, pero no siempre, la misma función. Las secuencias ortólogas proporcionan información útil en estudios de clasificación taxonómica de organismos. El patrón de divergencia genética puede usarse para seguir la pista a la relación de los organismos. Es probable que dos organismos que están relacionados de manera muy estrecha presenten secuencias de ADN muy similares entre dos ortólogos. A la inversa, es probable que un organismo que se ha retirado adicionalmente de manera evolutiva de otro organismo presente una mayor divergencia en la secuencia de los ortólogos que están estudiándose. Las secuencias homólogas son parálogas si se separaron por un acontecimiento de duplicación génica: si se duplica un gen en un organismo para ocupar dos posiciones diferentes en el mismo genoma, entonces las dos copias son parálogas. Un conjunto de secuencias que son parálogas se denominan parálogos entre sí. Los parálogos tienen normalmente la misma función o similar, pero a veces no: debido a la falta de la presión selectiva original sobre una copia del gen duplicado, esta copia tiene libertad para mutar y adquirir nuevas funciones. Puede encontrarse un ejemplo en roedores tales como ratas y ratones. Los roedores tienen un par de genes de insulina parálogos, aunque no está claro si se ha producido alguna divergencia en la función. Los genes parálogos pertenecen a menudo a la misma especie, pero esto no es necesario: por ejemplo, el gen de hemoglobina de seres humanos y el gen de mioglobina de los chimpancés son parálogos. Esto es un problema común en bioinformática: cuando se han secuenciado genomas de diferentes especies y se han encontrado genes homólogos, no puede concluirse inmediatamente que estos genes tienen la misma función o similar, ya que podrían ser parálogos cuya función ha divergido.

Un “primate distinto de chimpancé” o “primate que no es chimpancé” o variantes gramaticales del mismo se refiere a cualquier animal primate (es decir no humano) distinto del chimpancé, es decir distinto de un animal perteneciente al género *Pan,* y que incluye las especies *Pan paniscus* y *Pan troglodytes,* también conocidos como *Anthropopithecus troglodytes* o *Simia satyrus.* Sin embargo, se entenderá que es posible que los anticuerpos puedan unirse también con su primer y/o segundo dominio de unión a los epítopos/fragmentos respectivos, etc. de dichos chimpancés. La intención es evitar meramente pruebas en animales que se llevan a cabo con chimpancés, si se desea. Por tanto también se prevé que los anticuerpos también se unan con su primer y/o segundo dominio de unión a los epítopos de chimpancés respectivos. Un “primate”, “especie de primate”, “primates” o variantes gramaticales de los mismos indican un orden de mamíferos euterios dividido en los dos subórdenes de prosimios y antropoides y que comprenden simios, monos y lémures. Específicamente, “primates” tal como se usa en el presente documento comprende el suborden *Strepsirrhini* (prosimios no tarseros), incluyendo el infraorden *Lemuriformes* (que incluye a su vez las superfamilias *Cheirogaleoidea* y *Lemuroidea*), el infraorden *Chiromyiformes* (que incluye a su vez la familia *Daubentoniidae*) y el infraorden *Lorisiformes* (que incluye a su vez las familias *Lorisidae* y *Galagidae*). “Primates” tal como se usa en el presente documento también comprende el suborden *Haplorrhini,* que incluye el infraorden *Tarsiiformes* (que incluye a su vez la familia *Tarsiidae),* el infraorden *Simiiformes* (que incluye a su vez los *Platyrrhini,* o monos del nuevo mundo, y los *Catarrhini,* que incluyen los *Cercopithecidea,* o monos del viejo mundo).

La especie de primate distinto de chimpancé puede entenderse que es un lémur, un tarsero, un gibón, un tití (perteneciente a los monos del nuevo mundo de la familia *Cebidae*) o un mono del viejo mundo (perteneciente a la superfamilia *Cercopithecoidea*).

Tal como se usa en el presente documento, un “mono del viejo mundo” comprende cualquier mono que se encuentre en la superfamilia *Cercopithecoidea,* subdividida a su vez en las familias: los *Cercopithecinae,* que son principalmente africanos pero incluyen los diversos géneros de macacos que son asiáticos y norteafricanos; y los *Colobinae,* que incluyen la mayor parte de los géneros asiáticos pero también los monos colobos africanos.

Específicamente, dentro de la subfamilia *Cercopithecinae,* un primate distinto de chimpancé ventajoso puede proceder de la tribu *Cercopithecini,* dentro del género *Allenopithecus* (mono de Allen, *Allenopithecus nigroviridis*); dentro del género *Miopithecus* (talapoin sureño, *Miopithecus talapoin;* talapoin norteño, *Miopithecus ogouensis*); dentro del género *Erythrocebus* (mono patas, *Erythrocebus patas*); dentro del género *Chlorocebus* (mono verde, *Chlorocebus sabaceus;* cercopiteco tota, *Chlorocebus aetiops;* cercopiteco de las montañas Bale, *Chlorocebus*

djamdjamensis; cercopiteco tántalo, *Chlorocebus tantalus;* cercopiteco verde, *Chlorocebus pygerythrus;* cercopiteco Malbrouck, *Chlorocebus cynosuros);* o dentro del género *Cercopithecus* (mono Dryas o cercopiteco Salongo, *Cercopithecus dryas;* cercopiteco Diana, *Cercopithecus diana;* cercopiteco de Roloway, *Cercopithecus roloway;* cercopiteco de nariz blanca, *Cercopithecus nictitans;* mono azul, *Cercopithecus mitis;* mono de plata, *Cercopithecus doggetti;* mono dorado, *Cercopithecus kandti;* cercopiteco de cuello blanco, *Cercopithecus albogularis;* cercopiteco mona, *Cercopithecus mona;* cercopiteco de Campbell, *Cercopithecus campbelli;* cercopiteco de Lowe, *Cercopithecus lowei;* cercopiteco coronado de Grey, *Cercopithecus pogonias;* cercopiteco de Wolf, *Cercopithecus wolfi;* cercopiteco de Dent, *Cercopithecus denti;* cercopiteco menor, *Cercopithecus petaurista;* cercopiteco de garganta blanca, *Cercopithecus erythrogaster;* cercopiteco de Sclater, *Cercopithecus sclateri;* cercopiteco de orejas rojas, *Cercopithecus erythrotis;* cercopiteco de hocico azul, *Cercopithecus cephus;* cercopiteco de cola roja, *Cercopithecus ascanius;* cercopiteco de L'Hoest, *Cercopithecus lhoesti;* cercopiteco de Preuss, *Cercopithecus preussi;* cercopiteco de Gabón, *Cercopithecus solatus;* cercopiteco de Hamlyn o cercopiteco de cara de búho, *Cercopithecus hamlyni;* cercopiteco de Brazza, *Cercopithecus neglectus*). Alternativamente, un primate distinto de chimpancé ventajoso, también dentro de la subfamilia *Cercopithecinae* pero dentro de la tribu *Papionini,* puede estar dentro del género *Macaca* (macaco de Gibraltar, *Macaca sylvanus;* macaco de cola de león, *Macaca silenus;* macaco cola de cerdo sureño o Beruk, *Macaca nemestrina;* macaco cola de cerdo norteño, *Macaca leonina;* macaco de Pagai o Bokkoi, *Macaca pagensis;* macaco de Siberut, *Macaca siberu;* macaco moro, *Macaca maura;* macaco calzado, *Macaca ochreata;* macaco de Togian, *Macaca tonkeana;* macaco de Heck, *Macaca hecki;* macaco de Gorontalo, *Macaca nigriscens;* macaco crestado de Célebes o “mono” negro, *Macaca nigra;* macaco cinomolgo o macaco cangrejero o macaco de cola larga o Kera, *Macaca fascicularis;* macaco cola de muñón o macaco rabón, *Macaca arctoides;* macaco Rhesus, *Macaca mulatta;* macaco de Formosa, *Macaca cyclopis;* macaco japonés, *Macaca fuscata;* macaco de Sri Lanka, *Macaca sinica;* macaco coronado, *Macaca radiata;* macaco de Gibraltar, *Macaca sylvanmus;* macaco de Assam, *Macaca assamensis;* macaco tibetano o macaco de Milne-Edwards, *Macaca thibetana;* macaco de Arunachal o Munzala, *Macaca munzala);* dentro del género *Lophocebus* (mangabeye de mejillas grises, *Lophocebus albigena; Lophocebus albigena; Lophocebus albigena osmani; Lophocebus albigena johnstoni;* mangabeye de cresta negra, *Lophocebus aterrimus;* mangabeye de Opdenbosch, *Lophocebus opdenboschi;* mangabeye de montaña, *Lophocebus kipunji);* dentro del género *Papio* (babuino hamadríade*, Papio hamadryas;* papión de Guinea, *Papio;* papión oliva, *Papio anubis;* papión amarillo, *Papio cynocephalus;* papión chacma, *Papio ursinus);* dentro del género *Theropithecus* (gelada, *Theropithecus gelada);* dentro del género *Cercocebus* (mangabeye gris, *Cercocebus atys; Cercocebus atys; Cercocebus atys lunulatus;* mangabeye de boina roja, *Cercocebus torquatus;* mangabeye ágil, *Cercocebus agilis;* mangabeye de vientre dorado, *Cercocebus chrysogaster;* mangabeye del río Tana, *Cercocebus galeritus;* mangabeye del río Sanje, *Cercocebus sanjei);* o dentro del género *Mandrillus* (mandril, *Mandrillus sphinx;* dril, *Mandrillus leucophaeus).*

El más preferido es *Macaca fascicularis* (también conocido como macaco cinomolgo y, por tanto, en los ejemplos denominado “cinomolgo”) y *Macaca mulatta* (mono Rhesus, denominado “Rhesus”).

Dentro de la subfamilia *Colobinae,* un primate distinto de chimpancé ventajoso puede ser del grupo africano, dentro del género *Colobus* (colobo negro, *Colobus satanas;* colobo angoleño, *Colobus angolensis;* colobo rey, *Colobus polykomos;* colobo ursino, *Colobus vellerosus;* colobo oriental negro y blanco, *Colobus guereza);* dentro del género *Piliocolobus* (colobo rojo occidental, *Piliocolobus badius; Piliocolobus badius; Piliocolobus badius temminckii; Piliocolobus badius waldronae;* colobo de Pennant, *Piliocolobus pennantii; Piliocolobus pennantii; Piliocolobus pennantii epieni; Piliocolobus pennantii bouvieri;* colobo rojo de Preuss, *Piliocolobus preussi;* colobo rojo de Thollon, *Piliocolobus tholloni;* colobo rojo centroafricano, *Piliocolobus foai; Piliocolobus foai; Piliocolobus foai ellioti; Piliocolobus foai oustaleti; Piliocolobus foai semlikiensis; Piliocolobus foai parmentierorum;* colobo rojo ugandés, *Piliocolobus tephrosceles;* colobo rojo de Udzungwa, *Piliocolobus gordonorum;* colobo rojo de Zanzíbar, *Piliocolobus kirkii;* colobo rojo del río Tana, *Piliocolobus rufomitratus*); o dentro del género *Procolobus* (colobo oliva, *Procolobus verus*). Dentro de la subfamilia *Colobinae,* un primate distinto de chimpancé ventajoso puede ser alternativamente del grupo de los langures (mono arbóreo), dentro del género *Semnopithecus* (langur gris de Nepal, *Semnopithecus schistaceus;* langur gris de Cachemira, *Semnopithecus ajax;* langur gris de Tarai, *Semnopithecus hector,* langur común, *Semnopithecus entellus;* langur gris de pies negros, *Semnopithecus hypoleucos;* langur gris de las planicies del Sur, *Semnopithecus dussumieri;* langur gris moñudo, *Semnopithecus priam);* dentro del grupo de *T. vetulus* o el género *Trachypithecus* (langur de cara púrpura, *Trachypithecus vetulus;* langur de Nilgiri, *Trachypithecus johnii);* dentro del grupo de *T. cristatus* del género *Trachypithecus* (lutung de Java, *Trachypithecus auratus;* langur plateado o lutung plateado, *Trachypithecus cristatus;* lutung de Indochina, *Trachypithecus germaini;* lutung de Tenasserim, *Trachypithecus barbei);* dentro del grupo de *T. obscurus* del género *Trachypithecus* (langur oscuro o langur de anteojos, *Trachypithecus obscurus;* langur de Phayre, *Trachypithecus phayrei*); dentro del grupo de *T. pileatus* del género *Trachypithecus* (langur capuchino, *Trachypithecus pileatus;* langur de Shortridge, *Trachypithecus shortridgei;* langur dorado, *Trachypithecus geei*); dentro del grupo de *T. francoisi* del género *Trachypithecus* (langur de Francois, *Trachypithecus francoisi;* langur de Ha Tinh, *Trachypithecus hatinhensis;* langur de cabeza blanca, *Trachypithecus polyocephalus;* langur laosiano, *Trachypithecus laotum;* langur de Delacour, *Trachypithecus delacouri;* langur negro de Indochina, *Trachypithecus ebenus*); o dentro del género *Presbytis* (surili de Sumatra, *Presbytis melalophos;* surili de bandas, *Presbytis femoralis;* surili de Sarawak, *Presbytis chrysomelas;* surili de muslos blancos, *Presbytis siamensis;* surili de frente blanca, *Presbytis frontata;* surili de Java, *Presbytis comata;* langur de Thomas, *Presbytis thomasi;* langur de Hose, *Presbytis hosei;* langur marrón, *Presbytis rubicunda;* langur de Mentawai o colilargo, *Presbytis potenziani;* surili de la isla Natuna, *Presbytis natunae*).

Dentro de la subfamilia *Colobinae,* un primate distinto de chimpancé ventajoso puede ser alternativamente del grupo de los monos narigudos, dentro del género *Pygathrix* (duc de canillas rojas, *Pygathrix nemaeus;* duc de canillas negras, *Pygathrix nigripes;* duc de patas grises, *Pygathrix cinerea);* dentro del género *Rhinopithecus* (langur chato dorado, *Rhinopithecus roxellana;* langur negro de nariz chata, *Rhinopithecus bieti;* langur gris de nariz chata, *Rhinopithecus brelichi;* langur de nariz chata de Tonkin, *Rhinopithecus avunculus);* dentro del género *Nasalis* (mono narigudo, *Nasalis larvatus);* o dentro del género *Simias* (langur cola de cerdo, *Simias concolor).*

Tal como se usa en el presente documento, el término "tití" indica cualquier mono del nuevo mundo del género *Callithrix,* por ejemplo pertenecientes a los titís atlánticos de subgénero *Callithrix* (*sic*) (tití común, *Callithrix (Callithrix) jacchus;* tití de pinceles negros, *Callithrix (Callithrix) penicillata;* tití de orejas negras, *Callithrix* (*Callithrix*) *kuhlii;* tití de cabeza blanca, *Callithrix* (*Callithrix*) *geoffroyi;* tití de cabeza amarilla, *Callithrix* (*Callithrix*) *flaviceps;* tití de orejas blancas, *Callithrix* (*Callithrix*) *aurita*); pertenecientes a los titís amazónicos del subgénero *Mico* (tití del río Acari, *Callithrix* (*Mico*) *acariensis;* tití de Manicoré, *Callithrix* (*Mico*) *manicorensis;* tití plateado, *Callithrix (Mico) argentata;* tití blanco, *Callithrix (Mico) leucippe;* tití de Snethlage, *Callithrix (Mico) emiliae;* tití de cabeza negra, *Callithrix (Mico) nigriceps;* tití de Marca, *Callithrix (Mico) marcai;* tití de cola negra, *Callithrix (Mico) melanura;* tití de Santarem, *Callithrix (Mico) humeralifera;* tití de Maués, *Callithrix (Mico) mauesi;* tití dorado y blanco, *Callithrix (Mico) chrysoleuca;* tití de Aripuana, *Callithrix (Mico) intermedia;* tití de Satéré, *Callithrix (Mico) saterei*); tití enano de Roosmalen perteneciente al subgénero Callibella (*Callithrix (Callibella*) *humilis)*; o el tití pigmeo perteneciente al subgénero Cebuella *(Callithrix (Cebuella) pygmaea).*

Otros géneros de los monos del nuevo mundo comprenden tamarinos del género *Saguinus* (que comprende el grupo de *S. oedipus,* el grupo de *S. midas*, el grupo de *S. nigricollis*, el grupo de S. *mystax*, el grupo de *S. bicolor* y el grupo de *S. inustus*) y monos ardilla del género *Samiri* (por ejemplo *Saimiri sciureus, Saimiri oerstedii, Saimiri ustus, Saimiri boliviensis, Saimiri vanzolini).*

Por consiguiente, el presente método proporciona también anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana que comprenden un segundo dominio de unión que se une tanto al antígeno humano diana como al homólogo de antígeno diana de macaco, es decir el homólogo de un primate distinto de chimpancé. Preferiblemente, el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla comprende por tanto un segundo dominio de unión que presenta especificidad entre especies para el antígeno diana de ser humano y de un primate distinto de chimpancé. En este caso, la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla idéntica puede usarse tanto para la evaluación preclínica de la seguridad, actividad y/o el perfil farmacocinético de estos dominios de unión en primates así como fármaco en seres humanos. Dicho de otro modo, la misma molécula puede usarse en estudios preclínicos en animales así como en estudios clínicos en seres humanos. Esto conduce a resultados altamente comparables y un poder de predicción muy aumentado de los estudios en animales en comparación con moléculas sustitutas específicas de la especie. Puesto que tanto el CD3 como el dominio de unión a antígeno diana del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana son específicos entre especies, es decir reactivos con los antígenos de ser humano y de primates distintos de chimpancé, puede usarse tanto para la evaluación preclínica de la seguridad, actividad y/o el perfil farmacocinético de estos dominios de unión en primates así como (en forma idéntica) fármaco en seres humanos. Se entenderá que, preferiblemente, la especificidad entre especies de los dominios de unión primero y segundo de los anticuerpos es idéntica.

Se ha encontrado en la presente invención que es posible generar un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano en el que puede usarse la molécula idéntica en pruebas preclínicas en animales, así como estudios clínicos e incluso en terapia en seres humanos. Este se debe a la identificación inesperada del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, que además de unirse a CD3 épsilon humano y antígeno diana, respectivamente, (y debido a similitud genética probablemente con el homólogo de chimpancé), también se une a los homólogos de dichos antígenos de *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus*. El anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención puede usarse como agente terapéutico contra diversas enfermedades, incluyendo, pero sin limitarse, a cáncer. En vista de lo anterior, desaparece la necesidad de construir un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana sustituto para pruebas en una especie filogenética distante (de los seres humanos). Como resultado, puede usarse la molécula idéntica en pruebas preclínicas en animales tal como pretende administrarse a seres humanos en pruebas clínicas así como tras la aprobación para la comercialización y la administración terapéutica de fármacos. La capacidad para usar la misma molécula para pruebas preclínicas en animales como en la administración posterior a seres humanos elimina prácticamente, o al menos reduce enormemente, el peligro de que los datos obtenidos en pruebas preclínicas en animales tengan una aplicabilidad limitada al caso humano. Brevemente, la obtención de datos de seguridad preclínicos en animales usando la misma molécula que se administrará realmente a seres humanos no garantiza en gran medida la aplicabilidad de los datos a un escenario relevantes para seres humanos. En cambio, en enfoques convencionales que usan moléculas sustitutas, dichas moléculas sustitutas han de adaptarse de manera molecular al sistema de prueba en animales usado para la evaluación preclínica de la seguridad. Por tanto, la molécula que va a usarse en terapia en seres humanos difiere de hecho en la secuencia y también probablemente en la estructura de la molécula sustituta usada en pruebas preclínicas en parámetros farmacocinéticos y/o actividad biológica, con la consecuencia de que los datos obtenidos en pruebas preclínicas en animales tienen aplicabilidad / capacidad de transferencia limitada al caso humano. El uso de moléculas sustitutas requiere la construcción, producción, purificación y caracterización de un constructo completamente nuevo. Este

conduce a tiempo y costes de desarrollo adicionales necesarios para obtener esa molécula. En suma, tienen que desarrollarse sustitutos por separado además del fármaco que va a usarse en realidad en terapia en seres humanos, de modo que tienen que llevarse a cabo dos líneas de desarrollo para dos moléculas. Por tanto, una ventaja importante del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención que muestra especificidad entre especies descrito en el presente documento es que puede usarse la molécula idéntica para agentes terapéuticos en seres humanos y en pruebas preclínicas en animales.

Se prefiere que al menos uno de dichos dominios de unión primero o segundo del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla del método de la invención esté injertado con CDR, sea humanizado o humano, tal como se expone en más detalle a continuación. Preferiblemente, ambos dominios de unión primero y segundo del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla del método de la invención están injertados con CDR, son humanizados o humanos. Para el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención, se excluye la generación de una reacción inmunitaria frente a dicha molécula de unión en el máximo grado posible tras la administración de la molécula a pacientes humanos.

Otra ventaja importante del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención es su aplicabilidad para pruebas preclínicas en diversos primates. El comportamiento de un candidato a fármaco en animales debe ser indicativo de manera ideal del comportamiento esperado de este candidato a fármaco tras la administración a seres humanos. Como resultado, los datos obtenidos a partir de tales pruebas preclínicas deben tener por tanto generalmente un alto poder de predicción para el caso humano. Sin embargo, tal como se aprendió a partir del trágico desenlace del reciente ensayo clínico de fase I con TGN1412 (un anticuerpo monoclonal frente a CD28), un candidato a fármaco puede actuar de diferente manera en una especie de primate que en seres humanos: aunque en pruebas preclínicas de dicho anticuerpo no se han observado efectos adversos o sólo limitados en estudios en animales realizados con macacos cinomolgos, seis pacientes humanos desarrollaron fallo multiorgánico tras la administración de dicho anticuerpo (Lancet 368 (2006), 2206-7). Los resultados de estos acontecimientos no deseados, dramáticos sugieren que puede no ser suficiente limitar las pruebas preclínicas a una sola especie (primate distinto de chimpancé). El hecho de que el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana del método de la invención se une a una serie de monos del nuevo mundo y del viejo mundo puede ayudar a superar los problemas encarados en el caso mencionado anteriormente. Por consiguiente, el método de la presente invención proporciona métodos para minimizar diferencias entre especies en los efectos cuando están desarrollándose y sometiéndose a prueba fármacos para terapia en seres humanos.

Con el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana preferiblemente humano específico entre especies del método de la invención, tampoco es necesario ya adaptar el animal de prueba al candidato a fármaco destinado para la administración a seres humanos, tal como por ejemplo la creación de animales transgénicos. El anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención que presenta especificidad entre especies según los métodos de invención puede usarse directamente para pruebas preclínicas en primates distintos de chimpancé, sin ninguna manipulación genética de los animales. Tal como saben bien los expertos en la técnica, los enfoques en los que el animal de prueba se adapta al candidato a fármaco siempre corren el riesgo de que los resultados obtenidos en las pruebas preclínicas de seguridad sean menos representativos y predictivos para seres humanos debido a la modificación del animal. Por ejemplo, en animales transgénicos, las proteínas codificadas por los transgenes a menudo se sobreexpresan altamente. Por tanto, los datos obtenidos para la actividad biológica de un anticuerpo contra este antígeno de proteína pueden estar limitados en cuanto a su valor de predicción para seres humanos en los que la proteína se expresa a niveles mucho menores, más fisiológicos.

Una ventaja adicional de los usos descritos en el presente documento del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana preferiblemente humano del método de la invención que presenta especificidad entre especies es el hecho de que se evitan los chimpancés como especie en peligro para las pruebas en animales. Los chimpancés son los parientes más cercanos de los seres humanos y se agruparon recientemente en la familia de los homínidos basándose en los datos de secuenciación del genoma (Wildman *et al.*, PNAS 100 (2003), 7181). Por tanto, se consideran generalmente los datos obtenidos con chimpancé como altamente predictivos para seres humanos. Sin embargo, debido a su estatus como especie en peligro, el número de chimpancés que puede usarse para experimentos médicos está altamente restringido. Tal como se estableció anteriormente, por tanto, el mantenimiento de chimpancés para pruebas en animales es tanto costoso como éticamente problemático. Los usos del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención, evitan tanto las objeciones éticas como la carga económica durante pruebas preclínicas sin perjuicio de la calidad, es decir la aplicabilidad, de los datos obtenidos en las pruebas en animales. En vista de esto, los usos del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención prevén una alternativa razonable a los estudios en chimpancés.

Una ventaja todavía adicional del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención es la capacidad para extraer múltiples muestras de sangre cuando se usa como parte de pruebas preclínicas en animales, por ejemplo en el transcurso de estudios farmacocinéticos en animales. Las múltiples extracciones de sangre pueden obtenerse mucho más fácilmente con

un primate distinto de chimpancé que con animales inferiores, por ejemplo un ratón. La extracción de múltiples muestras de sangre permite someter a prueba de manera continua parámetros sanguíneos para la determinación de los efectos biológicos inducidos por el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención. Además, la extracción de múltiples muestras de sangre permite al investigador evaluar el perfil farmacocinético del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención tal como se define en el presente documento. Además, pueden medirse posibles efectos secundarios, que pueden inducirse por dicho anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención reflejados en parámetros sanguíneos en diferentes muestras de sangre extraídas durante el transcurso de la administración de dicho anticuerpo. Esto permite la determinación del posible perfil de toxicidad del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención tal como se define en el presente documento.

Las ventajas del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención tal como se define en el presente documento que presenta especificidad entre especies pueden resumirse brevemente tal como sigue:

En primer lugar, el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención tal como se define en el presente documento usado en pruebas preclínicas es el mismo que se usa en terapia en seres humanos. Por tanto, ya no es necesario desarrollar dos moléculas independientes, que pueden diferir en sus propiedades farmacocinéticas y actividad biológica. Esto es altamente ventajoso porque, por ejemplo, los resultados farmacocinéticos pueden transferirse y aplicarse más directamente al caso humano que, por ejemplo, en enfoques con sustitutos convencionales.

En segundo lugar, los usos del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención tal como se define en el presente documento para la preparación de agentes terapéuticos en ser humano es menos costoso y requiere menos mano de obra que los enfoques con sustitutos.

En tercer lugar, el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana, preferiblemente humano, del método de la invención tal como se define en el presente documento puede usarse para pruebas preclínicas no sólo en una especie de primate, sino en una serie de diferentes especies de primate, limitando de ese modo el riesgo de posibles diferencias entre especies entre primates y ser humano.

En cuarto lugar, puede evitarse el chimpancé como especie en peligro para pruebas en animales si se desea.

En quinto lugar, pueden extraerse múltiples muestras de sangre para estudios farmacocinéticos extensos.

En sexto lugar, debido al origen humano de las moléculas de unión, preferiblemente humanas, según el método de la invención, la generación de una reacción inmunitaria frente a dichas moléculas de unión se minimiza cuando se administran a pacientes humanos. Se excluye la inducción de una respuesta inmunitaria con anticuerpos específicos para un candidato a fármaco derivado de una especie no humana como por ejemplo un ratón que conduce al desarrollo de anticuerpos humanos anti-ratón (HAMA) contra moléculas terapéuticas de origen murino.

En último lugar, pero no menos importante, el uso terapéutico del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana del método de la invención proporciona un enfoque terapéutico novedoso e inventivo para cáncer, preferiblemente tumores sólidos, más preferiblemente carcinomas y cáncer de próstata. Tal como se muestra en los siguientes ejemplos, el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana del método de la invención proporciona una herramienta ventajosa para destruir células diana humanas que expresan antígeno diana, por ejemplo células cancerosas. Además, la actividad citotóxica del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a CD3 x antígeno diana del método de la invención es mayor que la actividad de anticuerpos descritos en la técnica para las dianas ejemplificadas.

Se prefiere además para el método para la selección de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla de la invención tal como se describe en el presente documento que el primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de cadena de CD3ε de ser humano y *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus* comprenda una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionadas de:

(a) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 27, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO. 28 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 29;

(b) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 117, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO. 118 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 119; y

(c) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 153, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO. 154 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 155.

Más preferiblemente, el primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de cadena de CD3ε de ser humano

y primate distinto de chimpancé comprende una región VL seleccionada del grupo que consiste en una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 35, 39, 125, 129, 161 o 165.

Se prefiere alternativamente para el método de la invención que el primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de cadena de CD3ε ser humano y *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus* comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 seleccionadas de:

(a) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 12, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 13 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 14;

(b) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 30, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 31 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 32;

(c) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 48, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 49 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 50;

(d) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 66, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 67 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 68;

(e) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 84, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 85 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 86;

(f) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 102, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 103 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 104;

(g) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 120, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 121 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 122;

(h) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 138, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 139 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 140;

(i) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 156, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 157 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 158; y

(j) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 174, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 175 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 176.

Más preferiblemente, el dominio de unión que puede unirse a un epítopo de cadena de CD3ε de ser humano y primate distinto de chimpancé comprende una región VH seleccionada del grupo que consiste en una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 15, 19, 33, 37, 51, 55, 69, 73, 87, 91, 105, 109, 123, 127, 141, 145, 159, 163, 177 o 181.

Se prefiere para el método de la invención que el primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de cadena de CD3ε de ser humano y *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus* comprenda una región VL y una región VH seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 17 o 21 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 15 o 19;

(b) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 35 o 39 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 33 o 37;

(c) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 53 o 57 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 51 o 55;

(d) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 71 o 75 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 69 o 73;

(e) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 89 o 93 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 87 o 91;

(f) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 107 o 111 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 105 o 109;

(g) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 125 o 129 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 123 o 127;

(h) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 143 o 147 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 141 o 145;

(i) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 161 o 165 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 159 o 163; y

(j) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 179 o 183 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 177 o 181.

Más preferiblemente, el primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de cadena de CD3ε de ser humano y primate distinto de chimpancé comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 o 187.

Tal como se comentó ya anteriormente en el presente documento, también se prefiere para el método de la invención que también el segundo dominio de unión se una a epítopos/sitios de unión en el dominio extracelular de un antígeno de alto peso molecular de ser humano y primate distinto de chimpancé.

En el método de la invención, el segundo dominio de unión se une a epítopos/sitios de unión en el dominio extracelular de c-MET. Este antígeno diana y sus características de expresión se han descrito anteriormente en el presente documento. El receptor de tirosina cinasa MET con una región extracelular de 908 aa con la siguiente disposición secuencial de dominios extracelulares plegados independientemente de proximales a la membrana a distales a la membrana: cuatro dominios de Ig de 362 aa conjuntamente (residuos 563-924), un dominio rico en cisteína de 42 aa (residuos 520-561), la cadena beta de un dominio sema de 212 aa (residuos 308-519) y la cadena alfa del dominio sema de 282 aa (residuos 25-307). Por consiguiente, se prefiere para el método de la invención, que el segundo dominio de unión se una a epítopos/sitios de unión en los cuatro dominios de Ig (SEQ ID NO: 436), un dominio rico en cisteína (SEQ ID NO: 437) o la cadena beta de un dominio sema (SEQ ID NO: 438) del dominio extracelular de c-MET, que están todos por debajo del umbral de 640 aa.

En una realización alternativamente preferida del método de la invención, el segundo dominio de unión se une a epítopos/sitios de unión en el dominio extracelular de endosialina (TEM1). Este antígeno diana y sus características de expresión se han descrito anteriormente en el presente documento. Para la endosialina, se describe en la técnica un dominio extracelular que consiste en 665 aa y la siguiente disposición secuencial de dominios extracelulares plegados independientemente de proximales a la membrana a distales a la membrana: un dominio de mucina de 326 aa (residuos 360-685), tres dominios similares a EGF de 116 aa conjuntamente (residuos 235-350), un dominio Sushi/SCR/CCP de 55 aa (residuos 176-230) y un dominio de lectina de tipo C de 129 aa (residuos 29-157). Por consiguiente, se prefiere para el método de la invención que el segundo dominio de unión se una a epítopos/sitios de unión en el dominio de mucina (SEQ ID NO: 440), los tres dominios similares a EGF (SEQ ID NO: 441) o el dominio Sushi/SCR/CCP (SEQ ID NO: 442) del dominio extracelular de TEM1.

Alternativamente en el método de la invención, el segundo dominio de unión se une a epítopos/sitios de unión en el dominio extracelular de IGF-1R. Este antígeno diana y sus características de expresión se han descrito anteriormente en el presente documento. Para la endosialina, se describe en la técnica un dominio extracelular que consiste en 905 aa y la siguiente disposición secuencial de dominios extracelulares plegados independientemente de proximales a la membrana a distales a la membrana: tres dominios de fibronectina tipo III de 447 aa conjuntamente (residuos 460-906), un dominio L2 de 160 aa (residuos 300-459), un dominio rico en cisteína de 149 aa (residuos 151-299) y un dominio L1 de 150 aa (residuos 1-150). Por consiguiente, se prefiere para el método de la invención que el segundo dominio de unión se una a epítopos/sitios de unión en los tres dominios de fibronectina tipo III (SEQ ID NO: 444) y el dominio L2 (SEQ ID NO: 445) del dominio extracelular de IGF-1R.

Por consiguiente, la memoria descriptiva describe un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende un primer dominio de unión que puede unirse a CD3 épsilon (CD3ε) de ser humano y primate distinto de chimpancé, en el que el epítopo forma parte de una secuencia de aminoácidos comprendida en los grupos que consisten en las SEQ ID NO 2, 2, 6 y 8, y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular del PSMA humano mutado definido en el presente documento que tiene una secuencia de aminoácidos tal como se representa en SEQ ID NO: 447 pero no al dominio extracelular del PSMA de roedor. En otras palabras, el anticuerpo biespecífico del método de la invención se une específicamente a epítopos proximales a la membrana, es decir epítopos formados sólo por residuos de aminoácido del dominio extracelular de PSMA, cuyo átomo de C alfa tiene una distancia de menos de 60 Å desde el átomo de C de referencia (el átomo de C alfa del aa número 13 contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana). Las características superiores específicas de estos anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla PSMAxCD3 se han descrito anteriormente en el presente documento. Además, se ejemplifican anticuerpos correspondientes y se caracterizan en los ejemplos adjuntos.

Se prefiere para el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende un primer dominio de unión que pueda unirse a CD3 épsilon (CD3ε) y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular del PSMA humano mutado definido en el presente documento que tiene una secuencia de aminoácidos tal como se representa en SEQ ID NO: 447 pero no al dominio extracelular del PSMA de roedor, que el primer dominio que puede unirse a un epítopo de cadena de CD3ε de ser humano y primate distinto de chimpancé comprenda una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 o 187.

Se da a conocer en el presente documento para los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que el segundo dominio comprende una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionadas de:

(a) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 269, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO: 270 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 271;

(b) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 283, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO: 284 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 285;

(c) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 297, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO: 298 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 299;

(d) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 311, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO: 312 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 313;

(e) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 325, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO. 326 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 327;

(f) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 255, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO. 256 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 257; y

(g) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 481, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO. 482 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 483.

También se da a conocer en el presente documento para los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que el segundo dominio comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 seleccionadas de:

(a) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 274, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO: 275 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 276;

(b) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 288, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO: 289 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 290;

(c) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 302, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO: 303 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 304;

(d) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 316, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO: 317 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 318;

(e) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 330, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO: 331 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 332;

(f) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 260, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO: 261 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 262; y

(g) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 476, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO: 477 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 478.

Para un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla dado a conocer en el presente documento el segundo dominio comprende una región VL y una región VH seleccionadas del grupo que consiste en:

(a) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 268 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 273;

(b) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 282 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 287;

(c) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 296 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 301;

(d) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 310 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 315;

(e) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 324 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 329;

(f) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 254 y una región VH tal como se representa en SEQ ID NO. 259; y

(g) una región VL tal como se representa en SEQ ID NO. 480 y una región VH tal como se representa en SEQ ID

NO. 475.

Se da a conocer en el presente documento que el segundo dominio comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 278, 292, 306, 320, 334, 485 o 264.

Se prefiere para el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende un primer dominio de unión que puede unirse a CD3 épsilon (CD3ε) de ser humano y *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus* y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular de la quimera de PSMA humano mutado que el primer dominio que puede unirse a un epítopo de cadena de CD3ε de ser humano y primate distinto de chimpancé comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 o 187.

Además en el presente documento, se da a conocer una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla, en la que la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla comprende una secuencia seleccionada de:

(a) una secuencia de aminoácidos tal como se representa en cualquiera de SEQ ID NO. 280, 294, 308, 322, 336, 266 o 487;

(b) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico tal como se representa en cualquiera de las SEQ ID NO: 281, 295, 309, 267, 323, 337 o 488; y

(c) una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos el 90%, más preferido idéntica en al menos el 95%, lo más preferido idéntica en al menos el 96% a la secuencia de aminoácidos de (a) o (b).

En el presente documento, se da a conocer una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende una secuencia de aminoácidos tal como se representa en cualquiera de las SEQ ID NO: 280, 294, 266, 308, 322, 336 o 487, así como una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos el 90%, más preferido idéntica en al menos el 95%, lo más preferido idéntica en al menos el 96, 97, 98 o el 99% a la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 280, 294, 266, 308, 322, 336 o 487. La memoria descriptiva también se refiere a las secuencias de ácido nucleico correspondientes tal como se representan en cualquiera de las SEQ ID NO: 281, 295, 267, 309, 323, 337 o 488.

Se muestran disposiciones preferidas de dominios en los constructos de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla PSMAxCD3 en los siguientes ejemplos.

El método de la invención proporciona un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende un primer dominio de unión que puede unirse a CD3 épsilon (CD3ε) de ser humano y *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus* y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular de la quimera de FAPα humana mutada definida en el presente documento que tiene una secuencia de aminoácidos tal como se representa en SEQ ID NO: 448 pero no al dominio extracelular de la FAPα de roedor. En otras palabras, el anticuerpo biespecífico del método de la invención se une específicamente a epítopos proximales a la membrana, es decir epítopos formados sólo por residuos de aminoácido del dominio extracelular de FAPα, cuyo átomo de C alfa tiene una distancia de menos de 60 Å desde el átomo de C de referencia (el átomo de C alfa del aa número 13 contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana).

En el presente documento se da a conocer una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla caracterizada anteriormente que comprende un grupo de las siguientes secuencias como CDR H1, CDR H2, CDR H3, CDR L1, CDR L2 y CDR L3 en el segundo dominio de unión seleccionado de:

CDR H1-3 de SEQ ID NO: 1137 - 1139 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 1132 - 1134.

Las secuencias de las regiones VH y VL correspondientes del segundo dominio de unión de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla del método de la invención así como de los ScFv respectivos se muestran en la lista de secuencias.

Se da a conocer que una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla caracterizada anteriormente comprende un grupo de las siguientes secuencias como CDR H1, CDR H2, CDR H3, CDR L1, CDR L2 y CDR L3 en el segundo dominio de unión, que puede unirse al dominio extracelular de la quimera de FAP alfa humana mutada definida en el presente documento que tiene una secuencia de aminoácidos tal como se representa en SEQ ID NO: 488 pero no al dominio extracelular de la FAP alfa de roedor, seleccionados del grupo que consiste en:

a) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 808 - 810 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: -813 - 815;

b) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 794 - 796 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 799 - 801;

c) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 738 - 740 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 743 - 745;

d) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 752 - 754 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 757 - 759;

e) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 822 - 824 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 827 - 829;

f) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 766 - 768 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 771 - 773; y

g) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 780 - 782 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 785 - 787.

En la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla del método de la invención, los dominios de unión están dispuestos en el orden VL-VH-VH-VL, VL-VH-VL-VH, VH-VL-VH-VL o VH-VL-VL-VH, tal como se ejemplifica en los ejemplos adjuntos. Preferiblemente, los dominios de unión están dispuestos en el orden VH FAP alfa-VL FAP alfa-VH CD3-VL CD3 o VL FAP alfa -VH FAP alfa -VH CD3-VL CD3. Más preferido, los dominios de unión están dispuestos en el orden VL FAP alfa-VH FAP alfa-VH CD3-VL CD3.

Se prefiere para el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende un primer dominio de unión que puede unirse a CD3 épsilon (CD3ε) de ser humano y primate distinto de chimpancé y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular de la quimera de FAPα humana mutada definida en el presente documento que el primer dominio que puede unirse a un epítopo de cadena de CD3ε de ser humano y primate distinto de chimpancé comprenda una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 o 187.

Se prefiere particularmente una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla caracterizada anteriormente en la que la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla comprende una secuencia seleccionada de:

(a) una secuencia de aminoácidos tal como se representa en cualquiera de SEQ ID NO. 819, 805, 749, 763, 833, 777 o 791;

(b) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico tal como se representa en cualquiera de las SEQ ID NO: 820, 806, 750, 764, 834, 778 o 792; y

(c) una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos el 90%, más preferido idéntica en al menos el 95%, lo más preferido idéntica en al menos el 96% a la secuencia de aminoácidos de (a) o (b).

En el presente documento se describe una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende una secuencia de aminoácidos tal como se representa en cualquiera de las SEQ ID NO: 819, 805, 749, 763, 833, 777 o 791, así como a una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos el 85%, preferiblemente el 90%, más preferido idéntica en al menos el 95%, lo más preferido idéntica en al menos el 96, 97, 98 o el 99% a la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 819, 805, 749, 763, 833, 777 o 791. También se dan a conocer las secuencias de ácido nucleico correspondientes tal como se representan en cualquiera de las SEQ ID NO: 820, 806, 750, 764, 834, 778 o 792, así como a secuencias de ácido nucleico idénticas en al menos el 85%, preferiblemente el 90%, más preferido idénticas en al menos el 95%, lo más preferido idénticas en al menos el 96, 97, 98 o el 99% a las secuencias de ácido nucleico mostradas en las SEQ ID NO: 820, 806, 750, 764, 834, 778 o 792.

Se muestran disposiciones preferidas de dominios en los constructos de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla FAPαxCD3 en los siguientes ejemplos.

Alternativamente, en el presente documento se describe un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende un primer dominio de unión que puede unirse a CD3 épsilon (CD3ε) de ser humano y *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus* y un segundo dominio de unión que puede unirse a los cuatro dominios de Ig (SEQ ID NO: 436), un dominio rico en cisteína (SEQ ID NO: 437) o la cadena beta de un dominio sema (SEQ ID NO: 438) del dominio extracelular de c-MET.

Se da a conocer que una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla caracterizada anteriormente comprende un grupo de las siguientes secuencias como CDR H1, CDR H2, CDR H3, CDR L1, CDR L2 y CDR L3 en el segundo dominio de unión seleccionado del grupo que consiste en:

a) CDR H1-3 de SEQ ID NO: -500 - 502 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: -505 - 507;

b) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 514 - 516 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 519 - 521;

c) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 528 - 530 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 533 - 535;

d) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 542 - 544 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 547 - 549;

e) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 556 - 558 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 561 - 563;

f) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 570 - 572 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 575 - 577;

g) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 584 - 586 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 589 - 591;

h) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 598 - 600 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 603 - 605;

i) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 612 - 614 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 617 - 619;

j) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 626 - 628 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 631 - 633;

k) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 640 - 642 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 645 - 647;

l) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 654 - 656 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 659 - 661;

m) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 668 - 670 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 673 - 675;

n) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 682 - 684 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 687 - 689;

o) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 696 - 698 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 701 - 703;

p) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 710 - 712 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 715 - 717; y

q) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 724 - 726 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 729 - 731.

Las secuencias de las regiones VH y VL correspondientes del segundo dominio de unión de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla del método de la invención así como de los ScFv respectivos se muestran en la lista de secuencias.

En la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla del método de la invención, los dominios de unión están dispuestos en el orden VL-VH-VH-VL, VL-VH-VL-VH, VH-VL-VH-VL o VH-VL-VL-VH, tal como se ejemplifica en los ejemplos adjuntos. Preferiblemente, los dominios de unión están dispuestos en el orden VH C-MET-VL C-MET-VH CD3-VL CD3 o VL C-MET-VH CD3-VL CD3.

Más preferiblemente, el primer dominio que puede unirse a un epítopo de cadena de CD3ε de ser humano y primate distinto de chimpancé comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 o 187.

En el presente documento se describe una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla caracterizada anteriormente, en la que la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla comprende una secuencia seleccionada de:

(a) una secuencia de aminoácidos tal como se representa en cualquiera de SEQ ID NO. 511, 525, 539, 553, 567 o 581;

(b) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico tal como se representa en cualquiera de las SEQ ID NO: 512, 526, 540, 554, 568 o 582; y

(c) una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos el 90%, más preferido idéntica en al menos el 95%, lo más preferido idéntica en al menos el 96% a la secuencia de aminoácidos de (a) o (b).

En el presente documento se describe una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende una secuencia de aminoácidos tal como se representa en cualquiera de las SEQ ID NO: 511, 525, 539, 553, 567 o 581, así como a una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos el 90%, más preferido idéntica en al menos el 95%, lo más preferido idéntica en al menos el 96, 97, 98 o el 99% a la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 511, 525, 539, 553, 567 o 581. En el presente documento también se describen las secuencias de ácido nucleico correspondientes tal como se representan en cualquiera de las SEQ ID NO: 512, 526, 540, 554, 568 o 582.

Se muestran disposiciones preferidas de dominios en los constructos de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla c-METxCD3 en los siguientes ejemplos.

En el presente documento se da a conocer un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio de mucina (SEQ ID NO: 440), los tres dominios similares a EGF (SEQ ID NO: 441) o el dominio Sushi/SCR/CCP (SEQ ID NO: 442) del dominio extracelular de endosialina (TEM1).

Preferiblemente, el primer dominio comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 o 187.

En el presente documento se da a conocer un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende un primer dominio de unión y un segundo dominio de unión que puede unirse a los tres dominios de fibronectina tipo III (SEQ ID NO: 444), el dominio L2 (SEQ ID NO: 445) del dominio extracelular de IGF-1R.

Se da a conocer que una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla caracterizada anteriormente comprende un grupo de las siguientes secuencias as CDR H1, CDR H2, CDR H3, CDR L1, CDR L2 y CDR L3 en el segundo dominio de unión seleccionado del grupo que consiste en:

a) CDR H1-3 de SEQ ID NO: -836 - 838 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: -841 - 843; y

b) CDR H1-3 de SEQ ID NO: 850 - 852 y CDR L1-3 de SEQ ID NO: 855 - 857.

Las secuencias de las regiones VH y VL correspondientes del segundo dominio de unión de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla del método de la invención así como de los ScFv respectivos se muestran en la lista de secuencias.

En la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla del método de la invención los dominios de unión están dispuestos en el orden VL-VH-VH-VL, VL-VH-VL-VH, VH-VL-VH-VL o VH-VL-VL-VH, tal como se ejemplifica en los ejemplos adjuntos. Preferiblemente, los dominios de unión están dispuestos en el orden VH IGF-1R-VL IGF-1R-VH CD3-VL CD3 o VL IGF-1R-VH CD3-VL CD3.

Preferiblemente, el primer dominio comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 23, 25, 41, 43, 59, 61, 77, 79, 95, 97, 113, 115, 131, 133, 149, 151, 167, 169, 185 o 187.

Se prefiere particularmente que una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla caracterizada anteriormente comprenda una secuencia seleccionada de:

(a) una secuencia de aminoácidos tal como se representa en cualquiera de las SEQ ID NO: 847 o 861;

(b) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico tal como se representa en cualquiera de las SEQ ID NO: 848 o 862; y

(c) una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos el 90%, más preferido idéntica en al menos el 95%, lo más preferido idéntica en al menos el 96% a la secuencia de aminoácidos de (a) o (b).

La memoria descriptiva describe una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla que comprende una secuencia de aminoácidos tal como se representa en cualquiera de las SEQ ID NO: 847 o 861, así como a una secuencia de aminoácidos idéntica en al menos el 85%, preferiblemente el 90%, más preferido idéntica en al menos el 95%, lo más preferido idéntica en al menos el 96, 97, 98 o el 99% a la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 847 o 861. La memoria descriptiva también describe las secuencias de ácido nucleico correspondientes tal como se representan en cualquiera de las SEQ ID NO: 848 o 862.

Se muestran disposiciones preferidas de dominios en los constructos de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla IGF-1RxCD3 en los siguientes ejemplos.

Tal como se describió anteriormente en el presente documento, la especificidad de un anticuerpo se entiende generalmente que está determinada por las secuencias de CDR. Por consiguiente, para mantener la especificidad de un grupo dado de CDR, por ejemplo tres CDR de una cadena pesada y tres CDR de una cadena ligera, la secuencia de estas CDR tiene que conservarse. Por consiguiente, las variantes de anticuerpos individuales biespecíficos tal como se describen en el presente documento son preferiblemente variantes que tienen más de una sustitución de aminoácidos en regiones FR en vez de las CDR. Ha de entenderse que la identidad de secuencia se determina a lo largo de toda la secuencia de nucleótidos o de aminoácidos. Para alineaciones de secuencias, pueden usarse por ejemplo, los programas Gap o BestFit (Needleman y Wunsch J. Mol. Biol. 48 (1970), 443-453; Smith y Waterman, Adv. Appl. Math 2 (1981), 482-489), que están contenidos en el paquete de software GCG (Genetic Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, EE.UU. 53711 (1991). Es un método de rutina para los expertos en la técnica determinar e identificar una secuencia de nucleótidos o de aminoácidos que tiene por ejemplo una identidad de secuencia del 85% (el 90%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98% o el 99%) con las secuencias de nucleótidos o de aminoácidos del anticuerpo de cadena sencilla individual biespecífico usando por ejemplo uno de los programas mencionados anteriormente. Por ejemplo, según la hipótesis del titubeo de Crick, la base en 5' en el anticodón no está tan confinada espacialmente como las otras dos bases, y por tanto podría tener un apareamiento de bases no convencional. Dicho de otro modo: la tercera posición en un triplete de codón puede variar de modo que dos tripletes que difieren en esta tercera posición pueden codificar para el mismo residuo de aminoácido. Dicha hipótesis la conoce bien el experto en la técnica (véase por ejemplo http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hypothesis; Crick, J Mol Biol 19 (1966): 548-55).

La presente memoria descriptiva describe una secuencia de ácido nucleico que codifica para una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla descrita anteriormente.

La presente memoria descriptiva también describe un vector que comprende la molécula de ácido nucleico descrita en el presente documento.

Los expertos en biología molecular conocen muchos vectores adecuados, cuya opción dependerá de la función deseada e incluyen plásmidos, cósmidos, virus, bacteriófagos y otros vectores usados convencionalmente en ingeniería genética. Pueden usarse métodos que conocen bien los expertos en la técnica para construir diversos plásmidos y vectores; véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en Sambrook *et al*. (*loc cit*.) y Ausubel, Current Protocols in Molecular Biology, Green Publishing Associates and Wiley Interscience, N.Y. (1989), (1994).

Alternativamente, los polinucleótidos y vectores pueden reconstituirse en liposomas para la administración a células diana. Tal como se comenta con detalle adicional a continuación, se usó un vector de clonación para aislar secuencias de ADN individuales. Pueden transferirse secuencias relevantes a vectores de expresión cuando se requiere la expresión de un polipéptido particular. Los vectores de clonación típicos incluyen pBluescript SK, pGEM, pUC9, pBR322 y pGBT9. Los vectores de expresión típicos incluyen pTRE, pCAL-n-EK, pESP-1, pOP13CAT.

Preferiblemente dicho vector comprende una secuencia de ácido nucleico que es una secuencia reguladora operativamente unida a dicha secuencia de ácido nucleico definida en el presente documento.

El término “secuencia reguladora” se refiere a secuencias de ADN, que son necesarias para efectuar la expresión de secuencias codificantes a las que se ligan. La naturaleza de tales secuencias de control difiere dependiendo del organismo hospedador. En procariotas, las secuencias de control incluyen generalmente promotores, sitios de unión al ribosoma y terminadores. En eucariotas generalmente las secuencias de control incluyen promotores, terminadores y, en algunos casos, potenciadores, transactivadores o factores de transcripción. El término “secuencia de control” pretende incluir, como mínimo, todos los componentes cuya presencia es necesaria para la expresión, y también pueden incluir componentes ventajosos adicionales.

El término “operativamente unido” se refiere a una yuxtaposición en la que los componentes así descritos están en una relación que les permite funcionar de la manera pretendida para ellos. Una secuencia de control “operativamente unida” a una secuencia codificante se liga de tal manera que se logra la expresión de la secuencia codificante en condiciones compatibles con las secuencias de control. En caso de que la secuencia de control sea un promotor, resulta obvio para un experto en la técnica que se usa preferiblemente ácido nucleico bicatenario.

Por tanto, el vector citado es preferiblemente un vector de expresión. Un “vector de expresión” es un constructo que puede usarse para transformar un hospedador seleccionado y prevé la expresión de una secuencia codificante en el hospedador seleccionado. Los vectores de expresión pueden ser por ejemplo vectores de clonación, vectores binarios o vectores de integración. La expresión comprende la transcripción de la molécula de ácido nucleico preferiblemente en un ARNm traducible. Los expertos en la técnica conocen bien elementos reguladores que garantizan la expresión en células procariotas y/o eucariotas. En el caso de células eucariotas, comprenden normalmente promotores que garantizan la iniciación de la transcripción y opcionalmente señales de poli-A que garantizan la terminación de la transcripción y la estabilización del transcrito. Posibles elementos reguladores que permiten la expresión en células hospedadoras procariotas comprenden, por ejemplo, el promotor PL, *lac, trp* o *tac* en *E. coli,* y ejemplos de elementos reguladores que permiten la expresión en células hospedadoras eucariotas son el promotor *AOX1* o *GAL1* en levadura o el promotor de CMV, de SV40, de VSR (virus del sarcoma de Rous), potenciador de CMV, potenciador de SV40 o un intrón de globina en células de mamífero y otros animales.

Además de elementos que son responsables de la iniciación de la transcripción, tales elementos reguladores también pueden comprender señales de terminación de la transcripción, tales como el sitio de poli-A de SV40 o el sitio de poli-A de tk, en el sentido de 3’ del polinucleótido. Además, dependiendo del sistema de expresión usado, pueden añadirse secuencias líder que pueden dirigir el polipéptido a un compartimento celular o secretarlo en el medio, a la secuencia codificante de la secuencia de ácido nucleico citada y se conocen bien en la técnica; véanse también los ejemplos adjuntos. La(s) secuencia(s) líder se ensambla(n) en una fase apropiada con las secuencias de traducción, iniciación y terminación, y preferiblemente, una secuencia líder que puede dirigir la secreción de la proteína traducida, o una parte de la misma, en el espacio periplasmático o el medio extracelular. Opcionalmente, la secuencia heteróloga puede codificar para una proteína de fusión que incluye un péptido de identificación N-terminal que confiere características deseadas, por ejemplo, estabilización o purificación simplificada de producto recombinante expresado; véase anteriormente. En este contexto, se conocen en la técnica vectores de expresión adecuados tales como el vector de expresión de ADNc de Okayama-Berg pcDV1 (Pharmacia), pCDM8, pRc/CMV, pcDNA1, pcDNA3 (Invitrogene), pEF-DHFR, pEF-ADA o pEF-neo (Mack *et al*. PNAS (1995) 92, 7021-7025 y Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother (2001) 50(3), 141-150) o pSPORT1 (GIBCO BRL).

Preferiblemente, las secuencias de control de la expresión serán sistemas de promotor eucariota en vectores que pueden transformar o transfectar células hospedadoras eucariotas, pero también pueden usarse secuencias de control para hospedadores procariotas. Una vez que se ha incorporado el vector en el hospedador apropiado, se mantiene el hospedador en condiciones adecuadas para la expresión de alto nivel de las secuencias de nucleótidos, y según se desee, puede seguir la recogida y purificación de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla; véanse, por ejemplo, los ejemplos adjuntos.

Un sistema de expresión alternativo, que puede usarse para expresar una proteína de interacción en el ciclo celular es un sistema de insecto. En un sistema de este tipo, se usa virus de la poliedrosis nuclear de *Autographa californica* (AcNPV) como vector para expresar genes foráneos en células de *Spodoptera frugiperda* o en larvas de *Trichoplusia*. La secuencia codificante de una molécula de ácido nucleico citada puede clonarse en una región no esencial del virus, tal como el gen de la polihedrina, y colocarse bajo el control del promotor de polihedrina. La inserción satisfactoria de dicha secuencia codificante volverá el gen de la polihedrina inactivo y producirá virus recombinante que carece de proteína de la cubierta. Entonces se usan los virus recombinantes para infectar células de *S. frugiperda* o larvas de *Trichoplusia* en las que se expresa la proteína (Smith, J. Virol. 46 (1983), 584; Engelhard, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91 (1994), 3224-3227).

Elementos reguladores adicionales pueden incluir potenciadores transcripcionales así como traduccionales. Ventajosamente, los vectores descritos anteriormente comprenden un marcador seleccionable y/o puntuable.

Los genes de marcador seleccionable útiles para la selección de células transformadas y, por ejemplo, tejido vegetal y plantas los conocen bien los expertos en la técnica y comprenden, por ejemplo, resistencia antimetabolitos como base para la selección para dhfr, que confiere resistencia a metotrexato (Reiss, Plant Physiol. (Life Sci. Adv.) 13 (1994), 143-149); npt, que marcador seleccionable a los aminoglicósidos neomicina, kanamicina y paromicina (Herrera-Estrella, EMBO J. 2 (1983), 987-995) e hygro, que confiere resistencia a higromicina (Marsh, Gene 32 (1984), 481-485). Se han descrito genes seleccionables adicionales, concretamente trpB, que permite que las células utilicen indol en lugar de triptófano; hisD, que permite que las células utilicen histinol en lugar de histidina (Hartman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1988), 8047); manosa-6-fosfato isomerasa que permite que las células utilicen manosa (documento WO 94/20627) y ODC (ornitina descarboxilasa) que confiere resistencia al inhibidor de ornitina descarboxilasa, 2-(difluorometil)-DL-ornitina, DFMO (McConlogue, 1987, En: Current Communications in Molecular Biology, Cold Spring Harbor Laboratory ed.) o desaminasa de *Aspergillus terreus* que confiere resistencia a blasticidina S (Tamura, Biosci. Biotechnol. Biochem. 59 (1995), 2336-2338).

Los expertos en la técnica también conocen marcadores puntuables útiles y están comercialmente disponibles. Ventajosamente, dicho marcador es un gen que codifica para luciferasa (Giacomin, Pl. Sci. 116 (1996), 59-72; Scikantha, J. Bact. 178 (1996), 121), proteína fluorescente verde (Gerdes, FEBS Lett. 389 (1996), 44-47) o β-glucuronidasa (Jefferson, EMBO J. 6 (1987), 3901-3907). Esta realización es particularmente útil para un examen sencillo y rápido de células, tejidos y organismos que contienen un vector citado.

Tal como se describió anteriormente, la molécula de ácido nucleico citada puede usarse sola o como parte de un vector para expresar el polipéptido en células, para purificación, por ejemplo, pero también para fines de terapia génica. Las moléculas de ácido nucleico o los vectores que contienen la(s) secuencia(s) de ADN que codifica(n) para una cualquiera de las moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla descritos anteriormente se introducen en las células que producen a su vez el polipéptido de interés. La terapia génica, que se basa en introducir genes terapéuticos en células mediante técnicas *ex vivo* o *in vivo* es una de las aplicaciones más importantes de la transferencia génica. Se describen vectores, métodos o sistemas de inserción génica adecuados para terapia génica *in vitro* o *in vivo* en la bibliografía y los conoce el experto en la técnica; véanse, por ejemplo, Giordano, Nature Medicine 2 (1996), 534-539; Schaper, Circ. Res. 79 (1996), 911-919; Anderson, Science 256 (1992), 808-813; Verma, Nature 389 (1994), 239; Isner, Lancet 348 (1996), 370-374; Muhlhauser, Circ. Res. 77 (1995), 1077-1086; Onodera, Blood 91 (1998), 30-36; Verma, Gene Ther. 5 (1998), 692-699; Nabel, Ann. N.Y. Acad. Sci. 811 (1997), 289-292; Verzeletti, Hum. Gene Ther. 9 (1998), 2243-51; Wang, Nature Medicine 2 (1996), 714-716; documento WO 94/29469; documento WO 97/00957, documento US 5.580.859; documento US 5.589.466; o Schaper, Current Opinion in Biotechnology 7 (1996), 635-640, dos Santos Coura and Nardi Virol J. (2007), 4:99. Las moléculas de ácido nucleico y los vectores citados pueden diseñarse para la introducción directa o para la introducción mediante liposomas o vectores virales (por ejemplo, adenovirales, retrovirales) en la célula.

También se describe una célula hospedadora transformada o transfectada con un vector tal como se describe en el presente documento. Dicha célula hospedadora puede producirse introduciendo el vector descrito anteriormente en el presente documento o la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente en el hospedador. La presencia de al menos un vector o al menos una molécula de ácido nucleico en el hospedador puede mediar en la expresión de un gen que codifica para los constructos de anticuerpos de cadena sencilla descritos anteriormente.

La molécula de ácido nucleico descrita o el vector descrito en el presente documento, que se introduce en la célula hospedadora puede o bien integrarse en el genoma de la célula hospedadora o bien puede mantenerse de manera extracromosómica.

El hospedador puede ser cualquier célula procariota o eucariota.

El término “procariota” pretende incluir todas las bacterias, que pueden transformarse o transfectarse con moléculas de ADN o ARN para la expresión de una proteína. Los hospedadores procariotas pueden incluir bacterias gram negativas así como gram positivas tales como, por ejemplo, *E. coli*, *S. typhimurium*, *Serratia marcescens* y *Bacillus subtilis*. El término “eucariota” pretende incluir células de levadura, plantas superiores, insectos y preferiblemente de mamíferos. Dependiendo del hospedador empleado en un procedimiento de producción recombinante, la proteína codificada por el polinucleótido puede ser glicosilado o puede ser no glicosilado. Se prefiere especialmente el uso de un plásmido o un virus que contiene la secuencia codificante de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla y fusionado genéticamente al mismo una etiqueta FLAG N-terminal y/o una cola de His C-terminal. Preferiblemente, la longitud de dicha etiqueta FLAG es de aproximadamente 4 a 8 aminoácidos, lo más preferiblemente 8 aminoácidos. Puede usarse un polinucleótido descrito anteriormente para transformar o transfectar el hospedador usando cualquiera de las técnicas conocidas comúnmente por los expertos habituales en la técnica. Además, se conocen bien en la técnica métodos para preparar genes fusionados, operativamente unidos y expresarlos en, por ejemplo, células de mamífero y bacterias (Sambrook, *loc cit*.).

Preferiblemente, dicho hospedador es una bacteria o una célula de insecto, fúngica, vegetal o de animal.

Se prevé particularmente que el hospedador citado puede ser una célula de mamífero. Las células hospedadoras particularmente preferidas comprenden células CHO, células COS, líneas celulares de mieloma como SP2/0 o NS/0. Tal como se ilustra en los ejemplos adjuntos, se prefieren particularmente células CHO como hospedadores.

Más preferiblemente, dicha célula hospedadora es una célula humana o línea celular humana, por ejemplo per.c6 (Kroos, Biotechnol. Prog., 2003, 19:163-168).

La presente descripción también describe un procedimiento para la producción de una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla, comprendiendo dicho procedimiento cultivar una célula hospedadora tal como se define en el presente documento en condiciones que permitan la expresión de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tal como se define en el presente documento y recuperar el polipéptido producido del cultivo.

Pueden hacerse crecer los hospedadores transformados en fermentadores y cultivarse según técnicas conocidas en la técnica para lograr un crecimiento celular óptimo. La molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla puede aislarse entonces del medio de crecimiento, lisados celulares o fracciones de membrana celular. El aislamiento y la purificación de, por ejemplo, moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla expresados de manera microbiana puede ser mediante cualquier medio convencional tal como, por ejemplo, separaciones cromatográficas preparativas y separaciones inmunológicas tales como las que implican el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales dirigidos, por ejemplo, contra una etiqueta de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tal como se describe en los ejemplos adjuntos.

Se sabe en la técnica que las condiciones para el cultivo de un hospedador, que permiten la expresión dependen del sistema de hospedador y el sistema/vector de expresión usado en tal procedimiento. Los parámetros que han de modificarse para lograr condiciones que permitan la expresión de un polipéptido recombinante se conocen en la técnica. Por tanto, pueden determinarse condiciones adecuadas por el experto en la técnica en ausencia de una entrada inventiva adicional.

Una vez expresado, la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla puede purificarse según procedimientos convencionales de la técnica, incluyendo precipitación con sulfato de amonio, columnas de afinidad, cromatografía en columna, electroforesis en gel y similares; véase, Scopes, “Protein Purification”, Springer-Verlag, N.Y. (1982). Se prefieren polipéptidos sustancialmente puros de una homogeneidad de al menos aproximadamente el 90 al 95%, y una homogeneidad del 98 al 99% o más son los más preferidos, para usos farmacéuticos. Una vez purificada, parcialmente o hasta la homogeneidad deseada, la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla puede usarse entonces de manera terapéutica (incluyendo de manera extracorpórea) o en el desarrollo y la realización de procedimientos de ensayo. Además, se describen ejemplos para métodos para la recuperación de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla de un cultivo con detalle en los ejemplos adjuntos.

En el presente documento también se describe una composición farmacéutica que comprende una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tal como se describe en el presente documento o un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tal como se produce mediante el procedimiento tal como se describe en el presente documento.

En el presente documento también se describe una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tal como se describe en el presente documento, o producida según el procedimiento tal como se describe en el presente documento, en la que dicha molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla es para su uso en un método en la prevención, el tratamiento o la mejora del cáncer. Preferiblemente, dicho cáncer es un tumor sólido, más preferiblemente un carcinoma o cáncer de próstata. El anticuerpo biespecífico de cadena sencilla comprende además formulaciones adecuadas de portadores, estabilizadores y/o excipientes. Además, dicha molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla es adecuada para administrarse en combinación con un fármaco adicional. Dicho fármaco puede ser un compuesto no proteico o un compuesto proteico y puede administrarse de manera simultánea o no a la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tal como se define en el presente documento.

El término “composición farmacéutica” se refiere a una composición para la administración a un paciente, preferiblemente un paciente humano. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende formulaciones adecuadas de portadores, estabilizadores y/o excipientes. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una composición para administración parenteral, transdérmica, intraluminal, intraarterial, intratecal y/o intranasal o mediante inyección directa en el tejido. Se prevé en particular que dicha composición se administre a un paciente a través de infusión o inyección. Puede efectuarse la administración de las composiciones adecuadas de diferentes maneras, por ejemplo, mediante administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, tópica o intradérmica. Se prevé una administración ininterrumpida de la composición adecuada. Como ejemplo no limitativo, la administración ininterrumpida, es decir continua puede realizarse mediante un pequeño sistema de bomba que lleva puesto el paciente para dosificar el flujo de entrada de agente terapéutico en el cuerpo del paciente. La composición farmacéutica que comprende los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidos contra y generados contra epítopos CD3 independientes del contexto puede administrarse usando dichos sistemas de bomba. Tales sistemas de bomba se conocen generalmente en la técnica, y comúnmente se basan en el cambio periódico de cartuchos que contienen el agente terapéutico que va a infundirse. Cuando se cambia el cartucho en un

sistema de bomba de este tipo, puede seguir una interrupción temporal del flujo por lo demás ininterrumpido de agente terapéutico en el cuerpo del paciente. En tal caso, la fase de administración antes del reemplazo del cartucho y la fase de administración tras el reemplazo del cartucho se considerarían todavía dentro del significado de los medios farmacéuticos y métodos de la invención componen conjuntamente una "administración ininterrumpida" de tal agente terapéutico.

La administración continua o ininterrumpida de estos anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidos contra y generados contra epítopos CD3 independientes del contexto puede ser intravenosa o subcutánea por medio de un dispositivo de administración de fluido o pequeño sistema de bomba que incluye un mecanismo de conducción de fluidos para conducir fluido fuera de un depósito y un mecanismo de accionamiento para accionar el mecanismo de conducción. Los sistemas de bomba para la administración subcutánea pueden incluir una aguja o una cánula para penetrar en la piel de un paciente y suministrar la composición adecuada en el cuerpo del paciente. Dichos sistemas de bomba pueden fijarse o adherirse directamente a la piel del paciente independientemente de una vena, arteria o vaso sanguíneo, permitiendo de ese modo un contacto directo entre el sistema de bomba y la piel del paciente. El sistema de bomba puede fijarse a la piel del paciente durante de 24 horas hasta varios días. El sistema de bomba puede ser de pequeño tamaño con un depósito para pequeños volúmenes. Como ejemplo no limitativo, el volumen del depósito para que se administre la composición farmacéutica adecuada puede ser de entre 0,1 y 50 ml.

La administración continua puede ser transdérmica por medio de un parche puesto sobre la piel y reemplazado a intervalos. Un experto en la técnica conoce sistemas de parche para la administración de fármacos adecuados para este fin. Ha de observarse que la administración transdérmica es especialmente propicia para la administración ininterrumpida, ya que puede lograrse ventajosamente el cambio de un primer parche agotado de manera simultánea a la colocación de un nuevo, segundo parche, por ejemplo en la superficie de la piel de manera inmediatamente adyacente al primer parche agotado e inmediatamente antes de la retirada del primer parche agotado. No surgen problemas de interrupción del flujo o fallo de pilas.

La actividad biológica de la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede determinarse por ejemplo mediante ensayos de citotoxicidad, tal como se describen en los siguientes ejemplos, en el documento WO 99/54440 o por Schleret *et al*. (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1 - 12). "Eficacia" o "eficacia *in vivo*" tal como se usan en el presente documento se refiere a la respuesta a la terapia mediante la composición farmacéutica de la invención, usando por ejemplo criterios de respuesta del NCI normalizados. El éxito o la eficacia *in vivo* de la terapia usando una composición farmacéutica se refiere a la efectividad de la composición para su fin pretendido, es decir la capacidad de la composición para producir su efecto deseado, es decir reducción de células patológicas, por ejemplo células tumorales. La eficacia *in vivo* puede monitorizarse mediante métodos convencionales establecidos para las entidades de enfermedad respectivas incluyendo, pero sin limitarse a recuentos de glóbulos blancos, diferenciales, clasificación celular activada por fluorescencia, aspiración de médula ósea. Además, pueden usarse diversos parámetros de bioquímica clínica específicos de enfermedad y otros métodos convencionales establecidos. Además, pueden usarse tomografía asistida por ordenador, rayos X, tomografía por resonancia magnética nuclear (por ejemplo para la evaluación de la respuesta basada en los criterios del Instituto Nacional del Cáncer [Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connores JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for no Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol. 1999 Apr;17(4):1244]), exploración mediante tomografía de emisión de positrones, recuentos de glóbulos blancos, diferenciales, clasificación celular activada por fluorescencia, aspiración de médula ósea, biopsias/histologías de ganglios linfáticos, y diversos parámetros de bioquímica clínica específicos de cáncer (por ejemplo lactato deshidrogenasa) y otros métodos convencionales establecidos.

Otro reto importante en el desarrollo de fármacos es la modulación predecible de las propiedades farmacocinéticas. Para ello, se establece un perfil farmacocinético del candidato a fármaco, es decir un perfil de los parámetros farmacocinéticos que afectan a la capacidad de un fármaco particular para tratar un estado dado. Los parámetros farmacocinéticos del fármaco que influyen en la capacidad de un fármaco para tratar una determinada entidad de enfermedad incluyen, pero no se limitan a: semivida, volumen de distribución, metabolismo hepático de primer paso y el grado de unión a suero sanguíneo. La eficacia de un agente farmacológico dado puede verse influida por cada uno de los parámetros mencionados anteriormente.

"Semivida" significa el tiempo en el que se elimina el 50% de un fármaco administrado a través de procesos biológicos, por ejemplo metabolismo, excreción, etc.

Por "metabolismo hepático de primer paso" quiere decirse la propensión de un fármaco a metabolizarse tras el primer contacto con el hígado, es decir durante su primer paso a través del hígado.

"Volumen de distribución" significa el grado de retención de un fármaco en la totalidad de los diversos compartimentos del cuerpo, como por ejemplo espacios intracelulares y extracelulares, tejidos y órganos, etc. y la distribución del fármaco dentro de estos compartimentos.

"Grado de unión a suero sanguíneo" significa la propensión de un fármaco a interaccionar con y unirse a proteínas del suero sanguíneo, tales como albúmina, lo que conduce a una reducción o pérdida de actividad biológica del

fármaco.

Los parámetros farmacocinéticos también incluyen biodisponibilidad, tiempo de demora (T_{demora}), $T_{máx}$, tasas de absorción, más el inicio y/o $C_{máx}$ para una cantidad dada de fármaco administrado.

"Biodisponibilidad" significa la cantidad de un fármaco en el compartimento sanguíneo.

"Tiempo de demora" significa la demora temporal entre la administración del fármaco y su detección y capacidad de medición en sangre o plasma.

"$T_{máx}$" es el tiempo después de que se alcanza la concentración máxima en sangre del fármaco, y "$C_{máx}$" es la concentración en sangre obtenida de manera máxima con un fármaco dado. El tiempo hasta alcanzar una concentración en sangre o tejido del fármaco que se requiere para su efecto biológico se ve influido por todos los parámetros. Los parámetros farmacocinéticos de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que presentan especificidad entre especies, que pueden determinarse en pruebas preclínicas en animales en primates distintos de chimpancé tal como se describió de forma breve anteriormente también se exponen por ejemplo en la publicación de Schleret *et al*. (Cancer Immunol. Immunother. 20 (2005), 1 - 12).

El término "toxicidad" tal como se usa en el presente documento se refiere a los efectos tóxicos de un fármaco manifestados en acontecimientos adversos o acontecimientos adversos graves. Estos acontecimientos secundarios podrían referirse a la falta de tolerabilidad del fármaco en general y/o una falta de tolerancia local después de la administración. La toxicidad también podría incluir efectos teratogénicos o carcinogénicos provocados por el fármaco.

El término "seguridad", "seguridad *in vivo*" o "tolerabilidad" tal como se usa en el presente documento define la administración de un fármaco sin inducir acontecimientos adversos graves directamente después de la administración (tolerancia local) y durante un periodo de aplicación más prolongado del fármaco. La "seguridad", "seguridad *in vivo*" o "tolerabilidad" pueden evaluarse por ejemplo a intervalos regulares durante el tratamiento y el periodo de seguimiento. Las mediciones incluyen evaluación clínica, por ejemplo manifestaciones orgánicas, y detección de anomalías de laboratorio. La evaluación clínica puede llevarse a cabo y registrarse/codificarse la desviación con respecto a los hallazgos normales según los criterios de NCICTC y/o MedDRA. Las manifestaciones orgánicas pueden incluir criterios tal como alergia/inmunología, sangre/médula ósea, arritmia cardiaca, coagulación y similares, tal como se expone por ejemplo en los Criterios Comunes de Terminología para acontecimientos adversos v3.0 (CTCAE). Los parámetros de laboratorio que pueden someterse a prueba incluyen por ejemplo hematología, bioquímica clínica, perfil de coagulación y análisis de orina y examen de otros líquidos corporales tales como suero, plasma, líquido linfoide o cefalorraquídeo, líquido intervalvular y similares. Por tanto, puede evaluarse la seguridad por ejemplo mediante examen físico, técnicas de obtención de imágenes (es decir ecografía, radiografía, exploraciones mediante TC, obtención de imágenes mediante resonancia magnética (IRM), otras medidas con dispositivos técnicos (es decir, electrocardiograma), signos vitales, mediante la medición de parámetros de laboratorio y el registro de acontecimientos adversos.

El término "dosis eficaz y no tóxica" tal como se usa en el presente documento se refiere a una dosis tolerable del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tal como se define en el presente documento que es lo suficientemente alta como para producir la reducción de células patológicas, eliminación de tumores, contracción de tumores o estabilización de enfermedad sin o esencialmente sin efectos tóxicos importantes. Tales dosis eficaces y no tóxicas pueden determinarse por ejemplo mediante estudios de ampliación de dosis descritos en la técnica y deben estar por debajo de la dosis que induce acontecimientos secundarios adversos graves (dosis limitante de toxicidad, DLT).

También se hace referencia a los términos anteriores por ejemplo en the Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6; ICH Harmonised Tripartite Guideline; ICH Steering Committee meeting de 16 de julio de 1997.

Además, la memoria descriptiva describe una composición farmacéutica que comprende una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla o producida según el procedimiento descrito en el presente documento para la prevención, el tratamiento o la mejora del cáncer o una enfermedad autoinmunitaria. Preferiblemente, dicho cáncer es un:

(a) un tumor sólido, más preferiblemente un carcinoma o cáncer de próstata;

(b) un carcinoma, sarcoma, glioblastoma/astrocitoma, melanoma, mesotelioma, tumor de Wilms o un tumor maligno hematopoyético tal como leucemia, linfoma o mieloma múltiple;

(c) carcinomas (mesotelioma de mama, de riñón, de pulmón, colorrectal, de colon, de páncreas), sarcomas, y tumores neuroectodérmicos (melanoma, glioma, neuroblastoma);

(d) cáncer epitelial; o

(e) cáncer de huesos o tejidos blandos (por ejemplo sarcoma de Ewing), cáncer de mama, de hígado, de pulmón,

de cabeza y cuello, colorrectal, de próstata, leiomiosarcoma, cervicouterino y endometrial, cáncer de ovario, de próstata y de páncreas.

Preferiblemente, dicha composición farmacéutica además comprende formulaciones adecuadas de portadores, estabilizadores y/o excipientes.

Además, la memoria descriptiva se refiere a un kit que comprende una molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla, una molécula de ácido nucleico, un vector o una célula hospedadora.

Estos y otras realizaciones se dan a conocer y están englobadas por la descripción y los ejemplos de la presente invención. Se describen técnicas y métodos recombinantes en inmunología por ejemplo en Sambrook *et al*. Molecular Cloning: A Laboratory Manual; Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3ª edición 2001; Lefkovits; Immunology Methods Manual; The Comprehensive Sourcebook of Techniques; Academic Press, 1997; Golemis; Protein-Protein Interactions: A Molecular Cloning Manual; Cold Spring Laboratory Press, 2002. Puede recuperarse bibliografía adicional referente a uno cualquiera de los anticuerpos, métodos, usos y compuestos que van a emplearse según la presente invención de bibliotecas y bases de datos públicas, usando por ejemplo dispositivos electrónicos. Por ejemplo, la base de datos pública “Medline”, disponible en Internet, puede utilizarse, por ejemplo en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/medline.html. Además las bases de datos y direcciones tales como http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ o enumeradas en la página inicial de EMBL-services en http://www.embl.de/services/index.html las conoce el experto en la técnica y también pueden obtenerse usando, por ejemplo, http://www.google.com.

Las figuras muestran:

Figura 3

Alineación de secuencias de aminoácidos de PSMA humano y de rata maduro de longitud completa. Las posiciones de aminoácidos homólogos de coincidencia errónea están subrayadas y destacadas con estilo de carácter en negrita. La numeración de posiciones de aminoácidos se refiere a PSMA humano y comienza con el aminoácido metionina codificado por el codón de iniciación de PSMA humano. Dominio intracelular aa 1 - aa 19; dominio transmembrana aa 20 - aa 43; dominio extracelular aa 44 - aa 750.

Figura 4

Análisis de unión de FACS de Acbcs anti-PSMA humano basados en I2C con células CHO transfectadas con PSMA humano (sin mutar), PSMA de rata mutado al aminoácido humano homólogo en cada posición de aminoácido con coincidencia errónea con una distancia a la membrana de ≥ 60Å, y PSMA de rata sin mutar. Las líneas en negrita muestran tinción mediante sobrenadante de cultivo celular de células CHO transfectadas con constructos de anticuerpos biespecíficos dirigidos hacia PSMA. Sobrenadante de cultivo celular de células CHO sin transfectar sirvió como control negativo (líneas delgadas). Los Acbcs dirigidos hacia PSMA P1xI2C, P2xI2C, P3xI2C, P4xI2C y P5xI2C se unen a PSMA humano (sin mutar) pero no a PSMA de rata sin mutar ni mutado y por tanto esto confirma una distancia a la membrana de < 60Å para el epítopo de PSMA de cada uno de estos constructos biespecíficos. En cambio, los Acbcs dirigidos hacia PSMA D1xI2C y D2xI2C no se unen a PSMA de rata sin mutar pero sí a PSMA humano (sin mutar) y de rata mutado de manera acorde a epítopos de PSMA con una distancia a la membrana ≥ 60Å.

Figura 5

Citotoxicidad de células T redirigida mediante Acbcs dirigidos hacia PSMA basados en I2C hacia células CHO transfectadas con PSMA humano tal como se mide en un ensayo de liberación de cromo 51 (^{51}Cr). Como fuente de células T efectoras se usaron PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas. La razón de células diana con respecto a efectoras fue de 10:1. Se usaron Acbcs dirigidos hacia PSMA como sobrenadantes de cultivo celular a partir de células CHO transfectadas a diferentes diluciones tal como se indica. La duración del ensayo fue de 18 horas. Los Acbcs dirigidos hacia PSMA P1xI2C, P2xI2C, P3xI2C, P4xI2C y P5xI2C, cuyos epítopos de PSMA tienen una distancia a la membrana de < 60Å son sustancialmente más potentes en redirigir la citotoxicidad de células T que los Acbcs dirigidos hacia PSMA D1xI2C y D2xI2C, cuyos epítopos de PSMA tienen una distancia a la membrana de ≥ 60Å.

Figura 6

Análisis de unión de FACS de Acbcs anti-PSMA humano basados en I2C con células CHO transfectadas con PSMA humano (sin mutar), PSMA de rata mutado al aminoácido humano homólogo en cada posición de aminoácido con coincidencia errónea con una distancia a la membrana de ≥ 60Å, y PSMA de rata sin mutar. Las líneas en negrita muestran tinción mediante sobrenadante de cultivo celular de células CHO transfectadas con constructos de anticuerpos biespecíficos dirigidos hacia PSMA. Sobrenadante de cultivo celular de células CHO sin transfectar sirvió como control negativo (líneas delgadas). El Acbcs dirigido hacia PSMA P6xI2C se une a PSMA humano (sin mutar) pero no a PSMA de rata sin mutar ni mutado y por tanto esto confirma una distancia a la membrana de < 60Å para el epítopo de PSMA de este constructo biespecífico. En cambio, el Acbcs dirigido hacia PSMA D3xI2C no se

une a PSMA de rata sin mutar pero sí a PSMA humano (sin mutar) y de rata mutado de manera acorde a un epítopo de PSMA con una distancia a la membrana ≥ 60Å.

Figura 7

Citotoxicidad de células T redirigida mediante Acbcs dirigidos hacia PSMA basados en I2C hacia células CHO transfectadas con PSMA humano tal como se mide en un ensayo de liberación de cromo 51 (^{51}Cr). Como fuente de células T efectoras se usaron PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas. La razón de células diana con respecto a efectoras fue de 10:1. Se usaron Acbcs dirigidos hacia PSMA como sobrenadantes de cultivo celular a partir de células CHO transfectadas a diferentes diluciones tal como se indica. La duración del ensayo fue de 18 horas. El Acbcs dirigido hacia PSMA P6xI2C, cuyo epítopo de PSMA tiene una distancia a la membrana de < 60Å es sustancialmente más potente en redirigir la citotoxicidad de células T que el Acbcs dirigido hacia PSMA D3xI2C, cuyo epítopo de PSMA tiene una distancia a la membrana de ≥ 60Å.

Figura 8

Análisis de unión de FACS de Acbcs basados en I2C dirigidos hacia epítopos de PSMA proximales a la membrana con células CHO transfectadas con PSMA de macaco, la línea celular de leucemia de células T humanas positivas para CD3 HPB-ALL y la línea de células T de macaco positivas para CD3 4119LnPx. Las líneas en negrita muestran tinción mediante sobrenadante de cultivo celular de células CHO transfectadas con constructos de anticuerpos biespecíficos dirigidos hacia PSMA designados. Sobrenadante de cultivo celular de células CHO sin transfectar sirvió como control negativo (líneas delgadas). Los Acbcs dirigidos hacia PSMA designados además de a PSMA humano también se unen a PSMA de macaco, CD3 humano y CD3 de macaco.

Figura 9

Alineación de secuencias de aminoácidos de FAPα humana y murina madura de longitud completa. Las posiciones de aminoácidos homólogos de coincidencia errónea están subrayadas y destacadas con estilo de carácter en negrita. La numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a FAPalfa humana y comienza con el aminoácido metionina codificado por el codón de iniciación de FAPalfa humana. Dominio intracelular aa 1 - aa 9; dominio transmembrana aa 10 - aa 26; dominio extracelular aa 27 - aa 760.

Figura 10

Análisis de unión de FACS de expresión en la superficie celular con células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa murina tal como se describe en el ejemplo 6.3 y células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describe en el ejemplo 6.4, respectivamente. La tinción de FACS se realizó tal como se describe en los ejemplos 6.3 y 6.4. Las líneas en negrita representan células incubadas con los anticuerpos de detección (el anticuerpo frente a penta-His en el caso de FAPalfa murina y el anticuerpo M2 anti-FLAG en el caso del antígeno de FAPalfa humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos. Las líneas delgadas representan los controles negativos. Para ambas líneas celulares el solapamiento de los histogramas para el anticuerpo M2 anti-FLAG y el anticuerpo frente a penta-His, respectivamente, muestra un nivel de expresión significativo del antígeno respectivo. Los niveles de expresión fueron comparables para las dos líneas celulares.

Figura 11

Análisis de unión de FACS de constructos biespecíficos de cadena sencilla designados frente a células CHO que expresan FAPalfa humana tal como se describe en el ejemplo 6.1, la línea de células T CD3+ humanas HPB-ALL, células CHO que expresan FAPalfa de macaco tal como se describe en el ejemplo 6.15 y la línea de células T de macaco 4119LnPx, respectivamente. La tinción de FACS se realizó tal como se describe en los ejemplos 6.13 y 6.16. Las líneas en negrita representan células incubadas con sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Las líneas delgadas representan los controles negativos. Se usó sobrenadante de células CHO sin transfectar como control negativo. Para cada constructo biespecífico de cadena sencilla los solapamientos de los histogramas muestran unión específica del constructo a FAPalfa humana y de macaco y CD3 humano y de macaco.

Figura 12

Los diagramas muestran resultados de ensayos de liberación de cromo que miden la actividad citotóxica inducida por constructos específicos de cadena sencilla frente a FAPalfa designados redirigidos hacia las líneas de células diana indicadas generadas tal como se describe en los ejemplos 6.1, 6.3 y 6.4. También se usaron células efectoras tal como se indica. Los ensayos se realizaron tal como se describe en el ejemplo 6.14. Los diagramas demuestran claramente para cada constructo el potente reclutamiento de actividad citotóxica de células T efectoras humanas contra células diana positivas para FAPalfa humana y células diana positivas para el antígeno de FAPalfa humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos. No pudo detectarse reclutamiento significativo de actividad citotóxica de células T efectoras humanas contra células diana positivas para FAPalfa murina.

Figura 13

Análisis de unión de FACS de constructos biespecíficos de cadena sencilla designados frente a células CHO que expresan c-MET humano tal como se describe en el ejemplo 7.17, la línea de células T CD3+ humanas HPB-ALL, células CHO que expresan c-MET de macaco tal como se describe en el ejemplo 7.17 y la línea de células T de macaco 4119LnPx, respectivamente. La tinción de FACS se realizó tal como se describe en los ejemplos 7.13 y 7.16. Las líneas en negrita representan células incubadas con sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Los histogramas rellenos muestran los controles negativos. Se usó sobrenadante de células CHO sin transfectar como control negativo. Para cada constructo biespecífico de cadena sencilla los solapamientos de los histogramas muestran unión específica del constructo a c-MET humano y de macaco y CD3 humano y de macaco.

Figura 14

Análisis de unión de FACS de constructos biespecíficos de cadena sencilla designados frente a células CHO que expresan el antígeno c-MET murino tal como se describe en el ejemplo 7.17, células CHO que expresan el antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describe en el ejemplo 7.17 y células CHO que expresan el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describe en el ejemplo 7.17, respectivamente. La tinción de FACS se realizó tal como se describe en el ejemplo 7.13. Las líneas en negrita representan células incubadas con sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Los histogramas rellenos muestran los controles negativos. Se usó sobrenadante de células CHO sin transfectar como control negativo. Se usó un anticuerpo M2 anti-FLAG para detectar niveles de expresión de los antígenos respectivos. Para cada línea celular el solapamiento de los histogramas para el anticuerpo M2 anti-FLAG muestra altos niveles de expresión del antígeno respectivo. Los niveles de expresión fueron comparables para las tres líneas celulares. Para cada constructo biespecífico de cadena sencilla los solapamientos de los histogramas muestran unión específica del constructo al antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos pero no al antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos y no al antígeno c-MET murino.

Figura 15

Los diagramas muestran resultados de ensayos de liberación de cromo que miden la actividad citotóxica inducida por constructos específicos de cadena sencilla frente a c-MET designados redirigidos hacia las líneas de células diana indicadas generadas tal como se describe en el ejemplo 7.17. También se usaron células efectoras tal como se indica. Los ensayos se realizaron tal como se describe en el ejemplo 7.14. Los diagramas demuestran claramente para cada constructo el potente reclutamiento de actividad citotóxica de células T efectoras humanas contra células diana positivas para c-MET humano. No pudo detectarse reclutamiento significativo de actividad citotóxica de células T efectoras humanas contra células diana positivas para c-MET murino y células diana positivas para el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos, respectivamente.

Figura 16

Análisis de unión de FACS de anticuerpos de scFv específicos entre especies designados frente a células CHO que expresan c-MET humano tal como se describe en el ejemplo 7.17, células CHO que expresan el antígeno c-MET murino tal como se describe en el ejemplo 7.17, células CHO que expresan el antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describe en el ejemplo 7.17 y células CHO que expresan el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describe en el ejemplo 7.17, respectivamente. La tinción de FACS se realizó tal como se describe en el ejemplo 7.9. Las líneas en negrita representan células incubadas con preparaciones periplasmáticas que contienen los anticuerpos de scFv específicos frente a c-MET. Los histogramas rellenos muestran los controles negativos. El tampón usado para las preparaciones periplasmáticas se usó como control negativo. Para cada anticuerpo de scFv específicos frente a c-MET los solapamientos de los histogramas muestran unión específica del constructo a c-MET humano y c-MET humano con epítopos distales a la membrana murinos. No pudo detectarse unión significativa a células positivas para c-MET murino y a células positivas para el c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos, respectivamente.

Figura 17

Análisis de unión de FACS de constructos biespecíficos de cadena sencilla designados frente a células CHO que expresan IGF-1R humano tal como se describe en el ejemplo 9.1, la línea de células T CD3+ humanas HPB-ALL, células CHO que expresan IGF-1R de macaco tal como se describe en el ejemplo 9.15 y la línea de células T de macaco 4119LnPx, respectivamente. La tinción de FACS se realizó tal como se describe en los ejemplos 9.13 y 9.16. Las líneas en negrita representan células incubadas con sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Los histogramas rellenos muestran los controles negativos. Se usó sobrenadante de células CHO sin transfectar como control negativo. Para cada constructo biespecífico de cadena sencilla los solapamientos de los histogramas muestran unión específica del constructo a IGF-1R humano y de macaco y CD3 humano y de macaco.

Figura 18

Análisis de unión de FACS de constructos biespecíficos de cadena sencilla designados frente a células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R murino tal como se describe en el ejemplo 9.3, células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R humano con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describe en el ejemplo 9.4 y células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describe en el ejemplo 9.5, respectivamente. La tinción de FACS se realizó tal como se describe en el ejemplo 9.13. Las líneas en negrita representan células incubadas con sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Los histogramas rellenos muestran los controles negativos. Se usó sobrenadante de células CHO sin transfectar como control negativo. Para cada constructo biespecífico de cadena sencilla los solapamientos de los histogramas muestran unión específica del constructo al antígeno de IGF-1R humano con epítopos distales a la membrana murinos pero no al antígeno de IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos y no al antígeno de IGF-1R murino.

Figura 19

Los diagramas muestran resultados de ensayos de liberación de cromo que miden la actividad citotóxica inducida por constructos específicos de cadena sencilla frente a IGF-1R designados redirigidos hacia las células CHO que expresan IGF-1R humano tal como se describe en el ejemplo 9.1. Se usaron células efectoras tal como se indica. Los ensayos se realizaron tal como se describe en el ejemplo 9.14. Los diagramas demuestran claramente para cada constructo el potente reclutamiento de actividad citotóxica de células T efectoras humanas contra células diana positivas para IGF-1R humano.

Figura 20

Análisis de unión de FACS de constructos biespecíficos de cadena sencilla designados frente a células CHO que expresan quimeras de PSMA humano / de rata designadas tal como se describe en el ejemplo 10.2.1. La tinción de FACS se realizó tal como se describe en el ejemplo 10.2.2. Las líneas en negrita representan células incubadas con sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Los histogramas rellenos muestran los controles negativos. Se usó sobrenadante de células CHO sin transfectar como control negativo. Para cada constructo biespecífico de cadena sencilla los solapamientos de los histogramas muestran unión específica del constructo a los constructos quiméricos huPSMArat140-169, huPSMArat281-284, huPSMArat300-344, huPSMArat683-690 y huPSMArat716-750. En comparación con las señales obtenidas para el otro constructo biespecífico de cadena sencilla hay una clara ausencia de unión para el constructo de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla PSMA-P7 HL x I2C HL al constructo de PSMA quimérico huPSMArat598-617.

Figura 21

La figura muestra señales de unión obtenidas con preparaciones periplasmáticas del anticuerpo de scFv del elemento de unión específico para PSMA de PSMA-D4 HL x I2C HL a péptidos de 15 meros que abarcan el dominio extracelular de PSMA humano y se solapan con sus péptidos adyacentes en 14 aminoácidos. Las señales obtenidas para los péptidos se representan gráficamente en el eje de las x en el orden de los péptidos N-terminales a la izquierda hacia los péptidos C-terminales a la derecha. La intensidad de señales de ELISA usando detección de His se representa gráficamente en el eje de las y. El ELISA se realizó tal como se describe en el ejemplo 10.3. Puede detectarse una señal máxima diferenciada para el péptido que abarca los aminoácidos de treonina 334 a treonina 339.

Figura 22

El diagrama muestra resultados de un ensayo de citotoxicidad CytoTox-GloTM que mide la actividad citotóxica de células T humanas sin estimular inducidas mediante constructos biespecíficos de cadena sencilla específicos frente a PSMA designados contra células CHO que expresan PSMA humano tal como se describe en el ejemplo 2.1. El ensayo se realizó tal como se describe en el ejemplo X.4. El diagrama demuestra claramente la actividad citotóxica superior de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a PSMA, PSMA-P7 HL x I2C HL, dirigido a un epítopo diana proximal a la membrana de PSMA humano con respecto a anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a PSMA, PSMAD4 HL x I2C HL, dirigido a un epítopo diana distal a la membrana de PSMA humano.

Leyendas de tabla

Tabla 1

Todos los aminoácidos extracelulares de PSMA humano con coincidencia errónea con la secuencia de aminoácidos de PSMA de rata homóloga. Los aminoácidos de PSMA humano extracelular con coincidencia errónea, cuyos átomos de C alfa tienen una distancia de ≥ 60 Å desde el átomo de C alfa del decimotercer aminoácido de PSMA humano extracelular (es decir el aa de referencia) contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana se marcan en negrita. La distancias entre átomos de C alfa de dos aminoácidos dentro de PSMA humano se determinaron usando la estructura cristalina de PSMA humano (n.º de registro 1Z8L; obtenido del RCSB pdb, banco de datos de proteínas del Research Collaboratory for Structural Bioinformatics; http://www.rcsb.org/pdb)

y el “modo de medición de distancia” del software “3D molecule viewer” (un componente de Vector NTI Suite 8.0, Informax Inc.). La numeración de posiciones de aminoácidos se refiere a PSMA humano y comienza con el aminoácido metionina codificado por el codón de iniciación de PSMA humano. El aa de referencia es histidina en la posición 56.

Tabla 2

Todos los aminoácidos extracelulares de FAPalfa humana con coincidencia errónea con la secuencia de aminoácidos de FAPalfa murina homóloga. Los aminoácidos de FAPalfa humana extracelular con coincidencia errónea, cuyos átomos de C alfa tienen una distancia de ≥ 60 Å desde el átomo de C alfa del decimotercer aminoácido de FAPalfa humana extracelular (es decir el aa de referencia) contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana se marcan en negrita. La distancias entre átomos de C alfa de dos aminoácidos dentro de FAPalfa humana se determinaron usando la estructura cristalina de FAPalfa humana (n.º de registro 1Z68; obtenido del RCSB pdb, banco de datos de proteínas del Research Collaboratory for Structural Bioinformatics; http://www.rcsb.org/pdb) y el “modo de medición de distancia” del software “3D molecule viewer” (un componente de Vector NTI Suite 8.0, Informax Inc.). La numeración de posiciones de aminoácidos se refiere a FAPalfa humana y comienza con el aminoácido metionina codificado por el codón de iniciación de FAPalfa humana. El aa de referencia es metionina en la posición 39.

La presente invención se describe adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos ilustrativos que proporcionan una mejor comprensión de la presente invención y de sus muchas ventajas.

Ejemplos

1. Citotoxicidad con respecto a la distancia de la distancia de epítopos de célula diana desde la membrana de célula diana

1.1. Generación de células CHO que expresan el antígeno de EpCAM humano

Se usó la secuencia del antígeno de EpCAM humano (‘NM_002354, transductor de señales de calcio asociado con tumor 1 (TACSTD1) de *Homo sapiens*, ARNm, Centro Nacional para Información Biotecnológica, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez) para obtener una molécula sintética mediante síntesis génica según protocolos convencionales. También se diseñó el fragmento de síntesis génica para contener un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo y sitios de restricción al comienzo y al final del ADN. Los sitios de restricción introducidos Xbal en el extremo 5’ y Sall en el extremo 3’ se usaron en los siguientes procedimientos de clonación. Se clonó el fragmento de síntesis génica a través de Xbal y Sall en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevaron a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfectó un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realizó la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se indujo la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

1.2. Generación de células CHO que expresan proteínas de fusión de EpCAM-hNG2

Se obtuvieron las secuencias codificantes de proteínas de fusión de EpCAM-hNG2, EpCAM-D1-hNG2 (SEQ ID NO: 189 y 190), EpCAMD3-hNG2 (SEQ ID NO: 191 y 192), EpCAM-D1D3-hNG2 (SEQ ID NO: 193 y 194), EpCAM-D1 D2-hNG2 (SEQ ID NO: 195 y 196) y EpCAM-hNG2 (SEQ ID NO: 197 y 198), mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseñó el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar la secuencia codificante de un péptido líder de inmunoglobulina seguida posteriormente por EpCAM humano, la parte extracelular respectiva de NG2 humano y el dominio transmembrana y citoplasmático del NG2 humano (Pluschke (1996) PNAS 93: 9710-9715). Se conectaron los diferentes componentes mediante ligadores peptídicos cortos. También se diseñaron los fragmentos de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5’ (Eco RI) y en el extremo 3’ (Sal I) para la clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevaron a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Para cada proteína de fusión de EpCAM-hNG2 se transfectó un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas. Se realizó la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se indujo la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

1.3. Generación de anticuerpo biespecífico individual frente a EpCAM y CD3 5-10 x I2C

El anticuerpo biespecífico de cadena sencilla 5-10 x I2C que comprende el dominio de unión de scFv 5-10 (en

disposición VL-VH) dirigido hacia EpCAM humano (Brischwein (2007) J Immunother 30: 798-807) y el dominio de unión de scFv I2C (en disposición VL-VH) dirigido hacia CD3épsilon en células T humanas se obtuvo mediante síntesis génica. Se diseñó el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo, seguido por un péptido líder de inmunoglobulina de 19 aminoácidos, seguido en marco por la secuencia codificante del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla 5-10 x I2C, seguido en marco por la secuencia codificante de una cola de 6 histidinas y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 199 y 200). También se diseñó el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción adecuados al comienzo (EcoRI) y al final del fragmento (Sal I) para la clonación del fragmento de síntesis génica en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevaron a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfectó un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realizó la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se indujo la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario se recogió sobrenadante de cultivo celular y se usó en los experimentos posteriores.

1.4. Citometría de flujo de células CHO transfectadas con diferentes proteínas de fusión de EpCAM-hNG2

La presencia del epítopo de EpCAM de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla 5-10 x I2C en las células CHO transfectadas con EpCAM nativo y las proteínas de fusión de EpCAM-hNG2, EpCAM-D1-hNG2, EpCAM-D3-hNG2, EpCAM-D1 D3-hNG2, EpCAM-D1 D2-hNG2 y EpCAM-hNG2, respectivamente, se confirmó mediante citometría de flujo con el anticuerpo IgG1 parental murina AcM 5-10 tal como se describe (Brischwein (2007) J Immunother 30: 798-807). El resultado se muestra en la figura 1.

1.5. Citotoxicidad de células T redirigida mediante Acbcs 5-10 x I2C contra células CHO transfectadas con diferentes proteínas de fusión de EpCAM-hNG2

Se midió la citotoxicidad de células T redirigida mediante Acbcs 5-10 x I2C contra células CHO transfectadas con diferentes proteínas de fusión de EpCAM-hNG2 en un ensayo de citotoxicidad *in vitro* de liberación de cromo 51 (^{51}Cr). Como fuente de células T efectoras se usaron PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas. Se obtuvieron PBMC humanas estimuladas de la siguiente manera: Se recubrió una placa Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) con un anticuerpo específico anti-CD3 comercialmente disponible (por ejemplo OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 μg/ml durante 1 hora a 37ºC. Se eliminó proteína sin unir mediante una etapa de lavado con PBS. Se aislaron las PBMC recientes de sangre periférica (30 - 50 ml de sangre humana) mediante centrifugación en gradiente de Ficoll según protocolos convencionales. Se añadieron 3 - 5 x 10^7 PBMC a la placa Petri previamente recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / FCS al 10% / IL-2 20 U/ml (Proleukin, Chiron) y se estimularon durante 2 días. En el tercer día se recogieron las células y se lavaron una vez con RPMI 1640. Se añadió IL-2 hasta una concentración final de 20 U/ml y se cultivaron las células de nuevo durante un día en el mismo medio de cultivo celular que anteriormente. Mediante reducción de células T CD4+ y células NK CD56+ según protocolos convencionales se enriquecieron linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+. Se lavaron las células diana dos veces con PBS y se marcaron con 11,1 MBq de ^{51}Cr en un volumen final de 100 μl de RPMI con FCS al 50% durante 60 minutos a 37ºC. Posteriormente se lavaron las células diana marcadas 3 veces con 5 ml de RPMI y después se usaron en el ensayo de citotoxicidad. Se realizó el ensayo en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 250 μl de RPMI complementado (tal como anteriormente) con una razón de E:T de 10:1. Se añadió Acbcs 5-10 x I2C como sobrenadante de cultivo de células CHO transfectadas a diferentes diluciones. El tiempo de ensayo fue de 18 horas. Se midió la citotoxicidad como valores relativos de cromo liberado relacionados con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Todas las mediciones se llevaron a cabo por cuadruplicado. Se realizó la medición de la actividad de cromo liberado con un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Colonia, Alemania). Se realizó el análisis de los datos experimentales con Prism 4 para Windows (versión 4.02, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Las curvas de dosis-respuesta sigmoideas tenían normalmente valores de R^2 >0,90 tal como se determina mediante el software. Tal como se muestra en la figura 2 la citotoxicidad de células T redirigida mediante Acbcs 5-10 x I2C contra las células diana indicadas depende de manera crítica de la distancia variable del epítopo de EpCAM diana de Acbcs 5-10 x I2C en los diferentes antígenos de modelo de EpCAM-hNG2 desde la membrana de la célula diana. El orden descendiente de citotoxicidad de células T con distancia a la membrana creciente del epítopo diana tal como se facilita entre paréntesis es de EpCAMCHO (control positivo) > EpCAM-D1-hNG2 (640 aa) > EpCAM-D3-hNG2 (679 aa) > EpCAM-D1D3-hNG2 (871 aa). No hubo ninguna actividad citotóxica detectable contra células CHO que expresaban EpCAM-D1D2-hNG2 (1511 aa) o EpCAMhNG2 (2190 aa).

2. Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano

2.1 Generación de células CHO que expresan PSMA humano

Se obtiene la secuencia codificante de PSMA humano tal como se publica en GenBank (número de registro NM_004476) mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante de la proteína de PSMA humano y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 201 y 202). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Los sitios de restricción introducidos, XbaI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se utilizan en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de XbaI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

2.2 Generación de una proteína de fusión de PSMA humano soluble

Se usan la secuencia codificante de PSMA humano tal como se describió en el ejemplo 2.1 y la secuencia codificante de Lag3 murino tal como se publica en GenBank (número de registro NM_008479) para la construcción de una secuencia de ADNc artificial que codifica para una proteína de fusión soluble de PSMA humano y Lag3 murino. Para generar un constructo para la expresión de la proteína de fusión de PSMA humano soluble se obtiene un fragmento de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 203 y 204). Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante de la proteína de Lag3 murino desde el aminoácido 1 hasta el 441 correspondiente al péptido señal y los dominios extracelulares de Lag3 murino, seguido en marco por la secuencia codificante de un Ser_1-Gly_4-Ser_1-ligador artificial, seguido en marco por la secuencia codificante de la proteína de PSMA humano desde el aminoácido 44 hasta el 750 correspondiente a los dominios extracelulares de PSMA humano, seguido en marco por la secuencia codificante de un Ser_1-Gly_1-ligador artificial, seguido en marco por la secuencia codificante de una cola de 6 histidinas y un codón de terminación. También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Los sitios de restricción introducidos, XbaI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se usan en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de XbaI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo todos los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario se hacen crecer las células en frascos rotativos con medio de soja líquido HyQ PF CHO libre de nucleósidos (con L-glutamina 4,0 mM con Pluronic F-68 al 0,1%; HyClone) durante 7 días antes de la recogida. Se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante que contiene la proteína expresada a -20ºC. Alternativamente se usa un clon del plásmido de expresión con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia para transfección y expresión de proteína en el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) según el protocolo del fabricante. Se obtiene sobrenadante que contiene la proteína expresada, se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante a -20ºC.

Se realiza la purificación de la proteína de fusión de PSMA humano soluble de la siguiente manera: se usan el sistema Äkta® Explorer (GE Health Systems) y el software Unicorn® para cromatografía. Se realiza cromatografía de afinidad por metales inmovilizados ("IMAC") usando un Fractogel EMD chelate® (Merck) que se carga con $ZnCl_2$ según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se equilibra la columna con tampón A (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M) y se aplica el sobrenadante de cultivo celular (500 ml) a la columna (10 ml) a una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se lava la columna con tampón A para eliminar muestra no unida. Se eluye la proteína unida usando un gradiente en dos etapas de tampón B (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M, imidazol 0,5 M) según el siguiente procedimiento:

Etapa 1: el 20% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Etapa 2: el 100% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Se combinan las fracciones de proteína eluidas de la etapa 2 para purificación adicional. Todos los productos químicos son de calidad para investigación y se adquieren de Sigma (Deisenhofen) o Merck (Darmstadt).

Se realiza cromatografía de filtración en gel en una columna de calidad preparativa HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE/Amersham) equilibrada con tampón de equi. (citrato 25 mM, lisina 200 mM, glicerol al 5%, pH 7,2). Se someten las muestras de proteína eluidas (velocidad de flujo de 1 ml/min) a SDS-PAGE convencional e inmunotransferencia de tipo Western para la detección. Antes de la purificación, se calibra la columna para la determinación del peso molecular (kit de marcador de peso molecular, Sigma MW GF-200). Se determinan concentraciones de proteínas usando DO 280 nm.

2.3 Generación de células CHO que expresan PSMA de rata

Se usa la secuencia de PSMA de rata (NM_057185, folato hidrolasa de *Rattus norvegicus* (Folh1), ARNm, Centro Nacional para Información Biotecnológica, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez) para obtener una molécula de ADNc sintética mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante completa del antígeno PSMA de rata, seguido en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 205 y 206). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (SalI) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

2.4 Generación de células CHO que expresan un antígeno PSMA humano mutado con epítopos distales a la membrana de rata

Se obtiene la secuencia codificante de un antígeno PSMA humano mutado con epítopos distales a la membrana de rata mediante síntesis génica según protocolos convencionales Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante completa del antígeno PSMA humano mutado en 12 posiciones de aminoácidos específicas tal como se explica a continuación, seguido en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 207 y 208). Todos los aminoácidos extracelulares de PSMA humano con coincidencia errónea con la secuencia de rata homóloga, cuyos átomos de C alfa tienen una distancia de ≥ 60 Å desde el átomo de C alfa del decimotercer aminoácido extracelular (es decir el aa de referencia) contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana, se mutan al aminoácido de rata con coincidencia errónea homólogo. Esto se aplica a los 12 aminoácidos que se indican en la tabla 1 y se marcan en negrita. Los aminoácidos con coincidencia errónea homólogos entre PSMA humano y de rata se identifican mediante alineación de secuencias tal como se muestra en la figura 3. También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (Xba I) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

2.5 Generación de células CHO que expresan un antígeno PSMA de rata mutado con epítopos distales a la membrana humanos

Se obtiene la secuencia codificante de un antígeno PSMA de rata mutado con epítopos distales a la membrana humanos mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante completa del antígeno PSMA de rata mutado en las mismas 12 posiciones de aminoácidos extracelulares específicas que las identificadas en el ejemplo anterior 2.4 al aminoácido humano homólogo respectivo, seguido en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 209 y 210). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI I) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de

nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

2.6 Inmunización de ratones usando una proteína de fusión de PSMA humano soluble

Se inmunizan ratones F1 de doce semanas de edad de cruces BALB/c x C57BL/6 con la proteína de fusión de PSMA humano soluble tal como se describió en el ejemplo 2.2. Para ello, para cada animal se mezclan 40 μg de la proteína de fusión de PSMA humano soluble con 10 nmol de un CpG-oligonucleótido modificado con tioato (5'-tccatgacgttcctgatgct-3') en 300 μl de PBS y se inyectan por vía intraperitoneal. Los ratones reciben inmunizaciones de refuerzo después de 21, 42 y opcionalmente 63 días de la misma manera. Diez días después de la primera inmunización de refuerzo, se extraen muestras de sangre y se someten a prueba títulos séricos de anticuerpo contra PSMA humano mediante citometría de flujo según protocolos convencionales. Para ello se incuban 200.000 células de las células CHO transfectadas con PSMA humano tal como se describió en el ejemplo 2.1 durante 30 min sobre hielo con 50 μl de suero de los animales inmunizados diluido 1:1000 en PBS con FCS al 2%. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión de anticuerpos séricos con un anticuerpo específico de Fc-gamma de ratón (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa suero de los animales obtenido antes de la inmunización como control negativo. Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Se usan animales que demuestran reactividad en suero significativa contra PSMA humano tal como se determina mediante el análisis de FACS en el experimento posterior.

2.7 Generación de una biblioteca de scFV de anticuerpos murinos inmunitarios: Construcción de una biblioteca de anticuerpos combinatoria y presentación en fago

Tres días después de la última inmunización de refuerzo se recogen esplenocitos de animales reactivos para la preparación de ARN total según protocolos convencionales.

Se construye una biblioteca de fragmentos de ADN de región variable de cadena pesada (VH) de Ig y región variable de cadena ligera (kappa) (VK) de inmunoglobulina (Ig) murina mediante RT-PCR con ARN de bazo murino usando cebadores específicos de VK y VH. Se sintetiza ADNc según protocolos convencionales.

Se diseñan los cebadores de una manera que da lugar a un sitio de reconocimiento de 5'-XhoI y uno de 3'-BstEII para los fragmentos V de cadena pesada amplificados y a un sitio de reconocimiento de 5'-SacI y uno de 3'-SpeI para los fragmentos de ADN de VK amplificados.

Para la amplificación mediante PCR de los fragmentos de ADN de VH ocho cebadores específicos de la familia de 5'-VH diferentes (MVH1(GC)AG GTG CAG CTC GAG TCA GGA CCT SEQ ID NO: 211; MVH2 GAG GTC CAG CTC GAG CAG TCT GGA CCT SEQ ID NO: 212; MVH3 CAG GTC CAA CTC GAG CAG CCT GGG GCT SEQ ID NO: 213; MVH4 GAG GTT CAG CTC GAG CAG TCT GGG GCA SEQ ID NO: 214; MVH5 GA(AG) GTG AAG CTC GAG TCT GGA SEQ ID NO: 215; MVH6 GAG GTG AAG CTT CTC GAG TCT GGA GGT SEQ ID NO: 216; MVH7 GAA GTG AAG CTC GAG TCT GGG GGA SEQ ID NO: 217; MVH8 GAG GTT CAG CTC GAG CAG TCT GGA GCT SEQ ID NO: 218) se combina cada uno con un cebador de 3'-VH (3'MuVHBstEII tga gga gac ggt gac cgt ggt ccc ttg gcc cca g SEQ ID NO: 219); para la amplificación mediante PCR de los fragmentos de cadena VK siete cebadores específicos de la familia de 5'-VK diferentes (MUVK1 CCA GTT CCG AGC TCG TTG TGA CTC AGG AAT CT SEQ ID NO: 220; MUVK2 CCA GTT CCG AGC TCG TGT TGA CGC AGC CGC CC SEQ ID NO: 221; MUVK3 CCA GTT CCG AGC TCG TGC TCA CCC AGT CTC CA SEQ ID NO: 222; MUVK4 CCA GTT CCG AGC TCC AGA TGA CCC AGT CTC CA SEQ ID NO: 223; MUVK5 CCA GAT GTG AGC TCG TGA CCC AGA CTC CA SEQ ID NO: 224; MUVK6 CCA GAT GTG AGC TCG TCA TGA CCC AGT CTC CA SEQ ID NO: 225; MUVK7 CCA GTT CCG AGC TCG TGA CAC AGT CTC CA SEQ ID NO: 226) se combina cada uno con un cebador de 3'-VK (3'MuVkHindIII/BsiW1 tgg tgc act agt cgt acg ttt gat ctc aag ctt ggt ccc SEQ ID NO: 227).

Se usa el siguiente programa de PCR para la amplificación: desnaturalización a 94ºC durante 20 s; hibridación de cebadores a 52ºC durante 50 s y extensión de cebadores a 72ºC durante 60 s y 40 ciclos, seguido por una extensión final de 10 min a 72ºC.

Se ligan 450 ng de los fragmentos de cadena ligera kappa (digeridos con SacI-SpeI) con 1400 ng del fagémido pComb3H5Bhis (digerido con SacI-SpeI; fragmento grande). Después se transforma la biblioteca de anticuerpos combinatoria resultante en 300 μl de células de *Escherichia coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 μFD, 200 Ohm, Gene-pulser de Biorad) dando como resultado un tamaño de biblioteca de más de 10^7 clones independientes. Después de una hora de expresión de fenotipo, se seleccionan transformantes positivos por su resistencia a carbenicilina codificada por el vector

pComb3H5BHis en 100 ml de cultivo en Super Broth (SB) líquido durante la noche. Después se recogen las células mediante centrifugación y se lleva a cabo la preparación de plásmidos usando un kit de preparación de plásmidos comercialmente disponible (Qiagen).

Se ligan 2800 ng de este ADN de plásmido que contiene la biblioteca de VK (digerido con XhoI-BstEII; fragmento grande) con 900 ng de los fragmentos V de cadena pesada (digeridos con XhoI-BstEII) y se transforman de nuevo en dos alícuotas de 300 μl de células de *E. coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 μFD, 200 Ohm) dando como resultado un tamaño de biblioteca de scFv de VH-VK total (fragmento variable de cadena sencilla) de más de 10^7 clones independientes.

Después de la expresión de fenotipo y lenta adaptación a carbenicilina, se transfieren las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos en medio de selección de SB-carbenicilina (SB con carbenicilina 50 μg/ml). Después se infectan las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos con una dosis infecciosa de 10^{12} partículas de fago cooperador VCSM13 dando como resultado la producción y secreción de fago M13 filamentoso, en el que cada partícula de fago contiene ADN de pComb3H5BHis monocatenario que codifica para un fragmento de scFv murino y presenta la proteína de scFv correspondiente como fusión de traducción con una proteína de recubrimiento de fago III. Más tarde se usa esta combinación de fagos que presenta la biblioteca de anticuerpos para la selección de entidades de unión a antígeno.

2.8 Selección basada en presentación en fago de elementos de unión a diana proximales a la membrana con células CHO que expresan el antígeno PSMA humano mutado con epítopos distales a la membrana de rata

Se recoge la biblioteca de fagos que porta el repertorio de scFv clonado del sobrenadante de cultivo respectivo mediante precipitación con PEG8000/NaCl y centrifugación. Se resuspenden aproximadamente de 10^{11} a 10^{12} partículas de fago de scFv en 0,4 ml de PBS/BSA al 0,1% y se incuban con de 10^5 a 10^7 células CHO que expresan el antígeno PSMA humano mutado con epítopos distales a la membrana de rata tal como se describió en el ejemplo 2.4 durante 1 hora sobre hielo con agitación lenta. Se hacen crecer previamente estas células CHO, se recogen mediante centrifugación, se lavan en PBS y se resuspenden en PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na). Se eliminan fagos de scFv que no se unen específicamente a las células CHO mediante hasta cinco etapas de lavado con PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na). Después de lavar, se eluyen entidades de unión de las células resuspendiendo las células en HCl-glicina pH 2,2 (incubación de 10 min con posterior agitación con vórtex) y después de la neutralización con Tris 2 M pH 12, se usa el eluato para la infección de un cultivo de *E. coli* XL1 Blue sin infectar reciente (DO600 > 0,5). Se selecciona de nuevo el cultivo de *E. coli* que contiene células de *E. coli* satisfactoriamente transducidas con una copia de fagémido, que codifica para un fragmento de scFv murino, por su resistencia a carbenicilina y posteriormente se infecta con fago cooperador VCMS 13 para comenzar la segunda ronda de presentación de anticuerpos y selección *in vitro*. Normalmente se lleva a cabo un total de 4 a 5 rondas de selecciones.

2.9 Examen para detectar elementos de unión a diana proximales a la membrana con células CHO que expresan el antígeno PSMA humano, el antígeno PSMA de rata y el antígeno PSMA de rata mutado con epítopos distales a la membrana humanos

Se aísla ADN de plásmido correspondiente a 4 y 5 rondas de cribado a partir de cultivos de *E. coli* después de la selección. Para la producción de proteína de scFv soluble, se escinden fragmentos de ADN de VH-VL de los plásmidos (XhoI-SpeI). Se clonan estos fragmentos a través de los mismos sitios de restricción en el plásmido pComb3H5BFlag/His que se diferencia del pComb3H5BHis original en que el constructo de expresión (por ejemplo scFv) incluye una etiqueta Flag (TGDYKDDDDK) entre el scFv y la cola His6 y se delecionan las proteínas de fago adicionales. Después de la ligación, se transforma cada combinación (diferentes rondas de cribado) de ADN de plásmido en 100 μl de *E. coli* TG1 o XLI blue competentes para choque térmico y se siembran en placa sobre carbenicilina-agar LB. Se escogen colonias individuales en 100 μl de LB-carb (LB con carbenicilina 50 μg/ml).

Después de la inducción con IPTG 1 mM, *E. coli* transformadas con pComb3H5BFlag/His que contiene un segmento de VL y VH producen scFv soluble en cantidades suficientes. Debido a una secuencia señal adecuada, el scFv se exporta al interior del periplasma en el que se pliega en una conformación funcional.

Se escogen colonias bacterianas de *E. coli* individuales a partir de las placas de transformación para preparaciones periplasmáticas a pequeña escala y se hacen crecer en medio SB (por ejemplo 10 ml) complementado con $MgCl_2$ 20 mM y carbenicilina 50 μg/ml y vuelven a disolverse en PBS (por ejemplo 1 ml) después de la recogida. Se aplica un choque de temperatura mediante cuatro rondas de congelación a -70ºC y descongelación a 37ºC mediante lo cual se destruye la membrana exterior de las bacterias y se liberan las proteínas periplasmáticas solubles incluyendo los scFv en el sobrenadante. Después de la eliminación de células intactas y residuo celular mediante centrifugación, se recoge el sobrenadante que contiene los scFv murinos anti-PSMA humano y se usa para examen adicional.

Se realiza examen de los scFV aislados para detectar elementos de unión a diana proximales a la membrana mediante citometría de flujo con células CHO que expresan el antígeno PSMA humano tal como se describió en el ejemplo 2.1, el antígeno PSMA de rata tal como se describió en el ejemplo 2.3 y el antígeno PSMA de rata mutado

con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describió en el ejemplo 2.5. Para la citometría de flujo se incuban 2,5x10^5 células de las líneas celulares respectivas con 50 µl de sobrenadante. Se detecta la unión de los constructos con un anticuerpo anti-His (anticuerpo frente a penta-His, libre de BSA, Qiagen GmbH, Hilden, RFA) a 2 µg/ml en 50 µl de PBS con FCS al 2%. Como reactivo de segunda etapa se usa un fragmento F(ab')2 purificado por afinidad conjugado con R-ficoeritrina, IgG de cabra anti-ratón (específica de fragmento Fc-gamma), diluido 1:100 en 50 µl de PBS con FCS al 2% (Dianova, Hamburgo, RFA). Se miden las muestras con un instrumento FACSscan (BD biosciences, Heidelberg, RFA).

Sólo se seleccionan para su uso adicional constructos que muestran unión a células CHO que expresan el antígeno PSMA humano y no muestran unión a células CHO que expresan el antígeno PSMA de rata y además no muestran unión a células CHO que expresan el antígeno PSMA de rata mutado con epítopos distales a la membrana humanos.

2.10 Generación de equivalentes humanos/humanizados de scFv no humanos frente a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano

Se alinea la región VH de un scFv murino anti-PSMA frente a un epítopo diana proximal a la membrana de PSMA humano contra secuencias de aminoácidos de línea germinal de anticuerpo humano. Se elige la secuencia de VH de línea germinal de anticuerpo humano que tiene la homología más próxima con la VH no humana y se realiza una alineación directa de las dos secuencias de aminoácidos. Hay varios residuos de región de marco de la VH no humana que se diferencian de las regiones de marco de VH humana ("diferentes posiciones de región de marco"). Algunos de estos residuos pueden contribuir a la unión y actividad del anticuerpo frente a su diana.

Para construir una biblioteca que contiene las CDR murinas y en cada posición de región de marco que se diferencia de la secuencia de VH humana elegida ambos residuos posibles (el residuo de aminoácido humano y el murino materno), se sintetizan oligonucleótidos degenerados. Estos oligonucleótidos incorporan en las posiciones diferentes el residuo humano con una probabilidad del 75% y el residuo murino con una probabilidad del 25%. Para una VH humana, por ejemplo, tienen que sintetizarse seis de estos oligonucleótidos que se solapan en un tramo terminal de aproximadamente 20 nucleótidos. Para ello uno de cada dos cebadores es un cebador antisentido. Se delecionan sitios de restricción dentro de los oligonucleótidos necesarios para la clonación posterior.

Estos cebadores pueden tener una longitud de 60 a 90 nucleótidos, dependiendo del número de cebadores que se necesitan para abarcar la secuencia V completa.

Se mezclan estos por ejemplo seis cebadores en cantidades iguales (por ejemplo 1 µl de cada cebador (disoluciones madre de cebadores de 20 a 100 µM) con respecto a 20 µl de reacción PCR) y se añaden a una mezcla de PCR que consiste en tampón para PCR, nucleótidos y Taq polimerasa. Se incuba esta mezcla a 94ºC durante 3 minutos, 65ºC durante 1 minuto, 62ºC durante 1 minuto, 59ºC durante 1 minuto, 56ºC durante 1 minuto, 52ºC durante 1 minuto, 50ºC durante 1 minuto y a 72ºC durante 10 minutos en un ciclador de PCR. Posteriormente se hace correr el producto en una electroforesis en gel de agarosa y se aísla el producto de un tamaño de desde 200 hasta 400 pares de bases del gel según métodos convencionales.

Después se usa este producto de PCR como molde para una reacción PCR convencional usando cebadores que incorporan sitios de restricción para clonación N-terminales y C-terminales adecuados. Se aísla fragmento de ADN del tamaño correcto (para una VH de aproximadamente 350 nucleótidos) mediante electroforesis en gel de agarosa según métodos convencionales. De esta manera se amplifica suficiente fragmento de ADN de VH. Este fragmento de VH es ahora una combinación de fragmentos de VH que tienen cada uno una cantidad diferente de residuos humanos y murinos en las posiciones de región de marco diferentes respectivas (combinación de VH humanizada). Se realiza el mismo procedimiento para la región VL del scFv murino anti-PSMA frente a un epítopo diana proximal a la membrana de PSMA humano (combinación de VL humanizada).

Después se combina la combinación de VH humanizada con la combinación de VL humanizada en el vector de presentación en fago pComb3H5Bhis para formar una biblioteca de scFv funcionales de la que se seleccionan, después de la presentación en fago filamentoso, elementos de unión anti-PSMA frente a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano, se examinan, se identifican y se confirman tal como se describió anteriormente para el scFV anti-PSMA no humano (murino) parental. Luego se analizan clones individuales para determinar propiedades y secuencia de aminoácidos favorables. Se prefieren aquellos scFv, que son los de homología de secuencia de aminoácidos más próxima con segmentos V de línea germinal humana.

Se convierten scFv anti-PSMA humanos/humanizados frente a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes y se caracterizan adicionalmente tal como sigue.

2.11 Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano

Se convierten scFv anti-PSMA frente a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano con propiedades y secuencia de aminoácidos favorables en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes

uniéndolos a través de un Gly_4-Ser_1-ligador con el scFv específico frente a CD3, I2C (SEQ ID NO: 185), para dar como resultado constructos con la disposición de dominios VH_{PSMA} - $(Gly_4Ser_1)_3$ -VL_{PSMA} - $Ser_1Gly_4Ser_1$ - VH_{CD3} - $(Gly_4Ser_1)_3$ - VL_{CD3}. Alternativamente pueden generarse constructos adicionales con diferentes disposiciones de dominios según protocolos convencionales. Para la expresión en células CHO las secuencias codificantes de (i) una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina N-terminal que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak y (ii) una cola His6 C-terminal seguida por un codón de terminación se unen ambas en marco a la secuencia de nucleótidos que codifica para los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla antes de la inserción del fragmento de ADN resultante tal como se obtiene mediante síntesis génica en el sitio de clonación múltiple del vector de expresión pEF-DHFR (Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

2.12 Expresión y purificación de moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidas a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano

Se expresan moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla en células de ovario de hámster chino (CHO). Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica de los constructos mediante adición de concentraciones crecientes de MTX hasta concentraciones finales de MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario se recoge sobrenadante de cultivo celular y se usa en los experimentos posteriores. Para generar sobrenadante para purificación después de dos pases de cultivo estacionario se hacen crecer las células en frascos rotativos con medio de soja líquido HyQ PF CHO libre de nucleósidos (con L-glutamina 4,0 mM con Pluronic F-68 al 0,1%; HyClone) durante 7 días antes de la recogida. Se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante que contiene la proteína expresada a -20ºC. Alternativamente, se expresan transitoriamente constructos en células HEK 293. Se realiza la transfección con reactivo 293fectin (Invitrogen, n.º 12347-019) según el protocolo del fabricante. Además se expresan alternativamente los constructos en células CHO deficientes en DHFR transfectadas transitoriamente usando por ejemplo reactivo de transfección FuGENE® HD (Roche Diagnostics GmbH, n.º de cat. 04709691001) según el protocolo del fabricante.

Se usan el sistema Äkta® Explorer (GE Health Systems) y software Unicorn® para cromatografía. Se realiza cromatografía de afinidad por metales inmovilizados (“IMAC”) usando un Fractogel EMD chelate® (Merck) que se carga con $ZnCl_2$ según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se equilibra la columna con tampón A (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M) y se aplica el sobrenadante de cultivo celular (500 ml) a la columna (10 ml) a una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se lava la columna con tampón A para eliminar muestra no unida. Se eluye la proteína unida usando un gradiente en dos etapas de tampón B (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M, imidazol 0,5 M) según el siguiente procedimiento:

Etapa 1: el 20% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Etapa 2: el 100% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Se combinan las fracciones de proteína eluidas de la etapa 2 para purificación adicional. Todos los productos químicos son de calidad para investigación y se adquieren de Sigma (Deisenhofen) o Merck (Darmstadt).

Se realiza cromatografía de filtración en gel en una columna de calidad preparativa HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE/Amersham) equilibrada con tampón de equi. (citrato 25 mM, lisina 200 mM, glicerol al 5%, pH 7,2). Se someten las muestras de proteína eluidas (velocidad de flujo de 1 ml/min) a SDS-PAGE convencional e inmunotransferencia de tipo Western para la detección. Antes de la purificación, se calibra la columna para la determinación del peso molecular (kit de marcador de peso molecular, Sigma MW GF-200). Se determinan concentraciones de proteínas usando DO 280 nm.

Se analiza la proteína de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla purificada en SDS PAGE en condiciones reductoras realizadas con geles de Bis Tris al 4-12% de colada previa (Invitrogen). Se realizan la preparación de muestras y la aplicación según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se determina el peso molecular con patrón de proteínas MultiMark (Invitrogen). Se tiñe el gel con Coomassie coloidal (protocolo de Invitrogen). La pureza de la proteína aislada es normalmente >95% tal como se determina mediante SDS-PAGE.

El anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tiene un peso molecular de aproximadamente 52 kDa en condiciones nativas tal como se determina mediante filtración en gel en PBS.

Se realiza inmunotransferencia de tipo Western usando una membrana Optitran® BA-S83 y el módulo de transferencia de Invitrogen según el protocolo proporcionado por el fabricante. El anticuerpo usado se dirige contra la cola de His (Penta His, Qiagen) y se usa una IgG de cabra anti-ratón marcada con fosfatasa alcalina (AP) (Sigma) como reactivo de segunda etapa, y BCIP/NBT (Sigma) como sustrato. Una banda detectada a 52 kD corresponde a anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla purificados.

2.13 Análisis de unión mediante citometría de flujo de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano

Con el fin de someter a prueba la funcionalidad de constructos de anticuerpos biespecíficos con respecto a la capacidad para unirse a CD3 y a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano, respectivamente, se realiza un análisis de FACS. Con este fin se usan células CHO transfectadas con PSMA humano tal como se describió en el ejemplo 2.1 y la línea celular de leucemia de células T positivas para CD3 humano HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, ACC483). Para la confirmación de la unión a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano se usan, además, células CHO que expresan el antígeno PSMA de rata tal como se describió en el ejemplo 2.3 y células CHO que expresan el antígeno PSMA de rata mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describió en el ejemplo 2.5. Se incuban 200.000 células de las líneas celulares respectivas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión del constructo con un anticuerpo murino frente a penta-His (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%).

Después de lavar, se detectan anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa sobrenadante de células no transfectadas como control negativo.

Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Sólo se seleccionan para su uso adicional aquellos constructos que muestran unión biespecífica a CD3 humano así como a PSMA humano y no se unen ni al antígeno PSMA de rata ni al antígeno PSMA de rata mutado con epítopos distales a la membrana humanos.

2.14 Bioactividad de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano

Se analiza la bioactividad de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla generados mediante ensayos de citotoxicidad *in vitro* de liberación de cromo 51 (^{51}Cr) usando las células CHO transfectadas con PSMA humano descritas en el ejemplo 2.1. Como células efectoras se usan PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas.

Se obtienen PBMC humanas estimuladas de la siguiente manera:

Se recubre una placa Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) con un anticuerpo específico anti-CD3 comercialmente disponible (por ejemplo OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 µg/ml durante 1 hora a 37ºC. Se elimina proteína no unida mediante una etapa de lavado con PBS. Se aíslan las PBMC recientes de sangre periférica (30 - 50 ml de sangre humana) mediante centrifugación en gradiente de Ficoll según protocolos convencionales. Se añaden 3 - 5 x 10^7 PBMC a la placa Petri previamente recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / FCS al 10% / IL-2 20 U/ml (Proleukin, Chiron) y se estimulan durante 2 días. En el tercer día se recogen las células y se lavan una vez con RPMI 1640. Se añade IL 2 hasta una concentración final de 20 U/ml y se cultivan de nuevo las células durante un día en el mismo medio de cultivo celular que anteriormente.

Mediante reducción de células T CD4+ y células NK CD56+ según protocolos convencionales se enriquecen linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+.

Se lavan las células diana dos veces con PBS y se marcan con 11,1 MBq de ^{51}Cr en un volumen final de 100 µl de RPMI con FCS al 50% durante 60 minutos a 37ºC. Posteriormente se lavan las células diana marcadas 3 veces con 5 ml de RPMI y después se usan en el ensayo de citotoxicidad. El ensayo se realiza en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 250 µl de RPMI complementado (tal como anteriormente) con una razón de E:T de 10:1. Se aplican 1 µg/ml de molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla purificada y 20 diluciones triples de la misma. El tiempo de ensayo es de 18 horas. Se mide la citotoxicidad como valores relativos de cromo liberado en el sobrenadante relacionados con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Todas las mediciones se realizan por cuadruplicado. Se realiza la medición de la actividad de cromo en los sobrenadantes con un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Colonia, Alemania). Se realiza el análisis de los datos experimentales con Prism 4 para Windows (versión 4.02, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Las curvas de dosis-respuesta sigmoideas tienen normalmente valores de R^2 >0,90 tal como se determina mediante el software. Se usan valores de CE50 calculados mediante el programa de análisis para comparación de la bioactividad.

Sólo se seleccionan para su uso adicional aquellos constructos que muestran potente reclutamiento de actividad citotóxica de células T efectoras contra células diana positivas para PSMA.

2.15 Generación de células CHO que expresan PSMA de macaco

Se obtiene la secuencia de ADNc de PSMA de macaco mediante un conjunto de cinco PCR con ADNc de próstata de mono macaco preparado según protocolos convencionales. Se usan las siguientes condiciones de reacción: 1 ciclo a 94ºC durante 2 minutos seguido por 40 ciclos con 94ºC durante 1 minuto, 52ºC durante 1 minuto y 72ºC durante 1,5 minutos seguido por un ciclo terminal de 72ºC durante 3 minutos y los siguientes cebadores:

1. cebador directo: 5'-cactgtggcccaggttcgagg-3' SEQ ID NO: 228

cebador inverso: 5'-gacataccacacaaattcaatacgg-3' SEQ ID NO: 229

2. cebador directo: 5'-gctctgctcgcgccgagatgtgg-3' SEQ ID NO: 230

cebador inverso: 5'-acgctggacaccacctccagg-3' SEQ ID NO: 231

3. cebador directo: 5'-ggttctactgagtgggcagagg-3' SEQ ID NO: 232

cebador inverso: 5'-acttgttgtggctgcttggagc-3' SEQ ID NO: 233

4. cebador directo: 5'-gggtgaagtcctatccagatgg-3' SEQ ID NO: 234

cebador inverso: 5'-gtgctctgcctgaagcaattcc-3' SEQ ID NO: 235

5. cebador directo: 5'-ctcggcttcctcttcgggtgg-3' SEQ ID NO: 236

cebador inverso: 5'-gcatattcatttgctgggtaacctgg-3' SEQ ID NO: 237

Esas PCR generan cinco fragmentos solapantes, que se aíslan y secuencian según protocolos convencionales usando los cebadores de PCR, y de ese modo proporcionan una parte de la secuencia de ADNc que codifica para PSMA de macaco desde el codón 3 hasta el último codón de la proteína madura. Para generar un constructo para la expresión de PSMA de macaco se obtiene un fragmento de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 238 y 239). En este constructo la secuencia codificante de PSMA de macaco desde el aminoácido 3 hasta el último aminoácido de la proteína de PSMA madura seguida por un codón de terminación se fusiona en marco con la secuencia codificante de los dos primeros aminoácidos de la proteína de PSMA humano. También se diseña el fragmento de síntesis génica para contener un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo y sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento que contiene el ADNc. Los sitios de restricción introducidos, XbaI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se utilizan en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de XbaI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

2.16 Análisis mediante citometría de flujo de especificidad entre especies de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano

Con el fin de someter a prueba la especificidad entre especies de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano se investiga la capacidad de los constructos para unirse a PSMA de macaco y CD3 de macaco, respectivamente, mediante análisis de FACS. Con este fin se usan las células CHO transfectadas con PSMA de macaco tal como se describió en el ejemplo 2.15 y la línea de células T de macaco 4119LnPx (amablemente proporcionada por el Prof. Fickenscher, Hygiene Institute, Virology, Erlangen-Nuernberg; publicada en Knappe A, *et al*., y Fickenscher H., Blood 2000, 95, 3256-61). Se incuban 200.000 células de las líneas celulares respectivas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos específicos entre especies. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión del constructo con un anticuerpo murino frente a penta-His (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectan anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa sobrenadante de células no transfectadas como control negativo. Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Ejemplo 3

3.1. Generación de anticuerpos biespecíficos individuales dirigidos hacia PSMA y CD3

Se obtuvieron mediante síntesis génica anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprendían o bien dominio de unión de scFv P1, P2, P3, P4 o P5 contra un epítopo de PSMA con una distancia a la membrana de < 60º o bien el dominio de unión de scFv D1 o D2 contra un epítopo de PSMA con una distancia a la membrana de ≥ 60º y el dominio de unión de scFv I2C dirigido a CD3-épsilon en células T humanas. Se diseñaron los fragmentos de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo, seguido por un péptido líder de inmunoglobulina de 19 aminoácidos, seguido en marco por la secuencia codificante del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla, seguido en marco por la secuencia codificante de una cola de 6 histidinas y un codón de terminación. Las disposiciones de regiones variables así como las SEQ ID NO de las secuencias de ADNc y de aminoácidos se indican en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3:

SEQ ID (nucl/prot)	Formatos de constructos de proteínas (N → C)
281/280	PSMA-P1 LH x I2C HL
295/294	PSMA-P2 LH x I2C HL
309/308	PSMA-P3 LH x I2C HL
323/322	PSMA-P4 LH x I2C HL
337/336	PSMA-P5 LH x I2C HL
351/350	PSMA-D1 LH x I2C HL
365/364	PSMA-D2 LH x I2C HL

También se diseñaron los fragmentos de síntesis génica para introducir sitios de restricción adecuados al comienzo (EcoRI) y al final del fragmento (Sal I) para la clonación del fragmento de síntesis génica en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevaron a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfectó un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realizó la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se indujo la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario se recogió sobrenadante de cultivo celular y se usó en los experimentos posteriores.

3.2. Distancia a la membrana < 60Å o ≥ 60Å de epítopos de PSMA reconocidos por Acbcs dirigidos hacia PSMA basados en I2C

Se llevó a cabo la confirmación de epítopos de anticuerpos biespecíficos individuales dirigidos hacia PSMA mediante citometría de flujo con células CHO transfectadas con PSMA humano (sin mutar), PSMA de rata sin mutar y PSMA de rata mutado al aminoácido humano homólogo en cada posición de aminoácido con coincidencia errónea con una distancia a la membrana de ≥ 60 Å tal como se describió en el ejemplo 2.

Se incubaron 200.000 células de cada transfectante de CHO durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresaban los constructos de anticuerpos biespecíficos dirigidos hacia PSMA. Se lavaron las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detectó la unión del constructo con un anticuerpo murino frente a penta-His (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectaron los anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usó medio de cultivo celular como control negativo. Se realizó citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usó el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizaron la tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

La figura 4 muestra que Acbcs dirigidos hacia PSMA P1xI2C, P2xI2C, P3xI2C, P4xI2C y P5xI2C se unen a PSMA humano (sin mutar) pero no a PSMA de rata sin mutar ni mutado y por tanto esto confirma una distancia a la membrana de < 60 Å para el epítopo de PSMA de cada uno de estos constructos biespecíficos. En cambio, Acbcs dirigidos hacia PSMA D1xI2C y D2xI2C no se unen a PSMA de rata sin mutar pero sí a PSMA humano (sin mutar) y de rata mutado de manera acorde a epítopos de PSMA con una distancia a la membrana ≥ 60 Å.

3.3. Citotoxicidad relativa de células T redirigida mediante Acbcs dirigidos hacia PSMA basados en I2C con epítopos de PSMA con una distancia a la membrana < 60Å y ≥ 60Å

Se midió la citotoxicidad de células T redirigida mediante Acbcs dirigidos hacia PSMA basados en I2C contra células CHO transfectadas con PSMA humano en un ensayo de liberación de cromo 51 (^{51}Cr). Como fuente de células T

efectoras se usaron PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas. Se obtuvieron PBMC humanas estimuladas de la siguiente manera: se recubrió una placa Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) con un anticuerpo específico anti-CD3 comercialmente disponible (por ejemplo OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 μg/ml durante 1 hora a 37ºC. Se eliminó proteína sin unir mediante una etapa de lavado con PBS. Se aislaron las PBMC recientes de sangre periférica (30 - 50 ml de sangre humana) mediante centrifugación en gradiente de Ficoll según protocolos convencionales. Se añadieron 3 - 5 x 10^7 PBMC a la placa Petri previamente recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / FCS al 10% / IL-2 20 U/ml (Proleukin, Chiron) y se estimularon durante 2 días. En el tercer día se recogieron las células y se lavaron una vez con RPMI 1640. Se añadió IL-2 hasta una concentración final de 20 U/ml y se cultivaron las células de nuevo durante un día en el mismo medio de cultivo celular que anteriormente.

Mediante reducción de células T CD4+ y células NK CD56+ según protocolos convencionales se enriquecieron linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+. Se lavaron las células diana dos veces con PBS y se marcaron con 11,1 MBq de ^{51}Cr en un volumen final de 100 μl de RPMI con FCS al 50% durante 60 minutos a 37ºC. Posteriormente se lavaron las células diana marcadas 3 veces con 5 ml de RPMI y después se usaron en el ensayo de citotoxicidad. Se realizó el ensayo en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 250 μl RPMI complementado (tal como anteriormente) con una razón de células E:T de 10:1. Se añadieron Acbcs dirigidos hacia PSMA basados en I2C como sobrenadantes de cultivo de células CHO transfectadas a diferentes diluciones. El tiempo de ensayo fue de 18 horas. Se midió la citotoxicidad como valores relativos de cromo liberado relacionados con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Todas las mediciones se llevaron a cabo por cuadruplicado. Se realizó la medición de la actividad de cromo liberado con un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Colonia, Alemania). Se realizó el análisis de los datos experimentales con Prism 4 para Windows (versión 4.02, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Las curvas de dosis-respuesta sigmoideas tenían normalmente valores de R^2 >0,90 tal como se determina mediante el software.

Tal como se muestra en la figura 5 los 5 Acbcs dirigidos hacia PSMA, cuyos epítopos de PSMA tienen una distancia a la membrana de < 60 Å, son sustancialmente más potentes en redirigir la citotoxicidad de células T que los otros dos Acbcs dirigidos hacia PSMA, cuyos epítopos de PSMA tienen una distancia a la membrana de ≥ 60Å.

4. Generación de anticuerpos biespecíficos individuales adicionales dirigidos a CD3 y epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano

Se elige la secuencia de VH de línea germinal de anticuerpos humanos VH1 1-03 (http://vbasa.mrc-cpe.cam.ac.uk/) como contexto de región de marco para CDRH1 (SEQ ID NO 260), CDRH2 (SEQ ID NO 261) y CDRH3 (SEQ ID NO 262). Para VH1 1-03 tienen que sintetizarse los siguientes oligonucleótidos degenerados que se solapan en un tramo terminal de aproximadamente 15-20 nucleótidos (para ello uno de cada dos cebadores es un cebador antisentido):

5'P6-VH-A-XhoI (SEQ ID NO: 449)

CTT GAT CTC GAG TCC GGC SCT GAG STG RWG AAG CCT GGC GCC TCC GTG AAG RTG TCC TGC AAG GCC TCC GGC TAC

3'P6-VH-B (SEQ ID NO: 450)

CCA TTC CAG CMS CTG GCC GGG TKY CTG TYT CAC CCA GTG CAT CAC GTA GCC GGT GAA GGT GTA GCC GGA GGC CTT GCA

5'P6-VH-C (SEQ ID NO: 451)

CCC GGC CAG SKG CTG GAA TGG ATS GGC TAC ATC AAC CCT TAC AAC GAC GTG ACC CGG TAC AAC GGC AAG TTC AAG

3'P6-VH-D (SEQ ID NO: 452)

TTC CAT GTA GGC GGT GGA GGM GKA CKT GTC KCT GGT AAK GGT GRC TYT GCC CTT GAA CTT GCC GTT GTA

5'P6-VH-E (SEQ ID NO: 453)

TCC ACC GCC TAC ATG GAA CTG TCC RGC CTG ASG TCT GAG GAC ACC GCC GTG TAC TAC TGC GCC AGG GGC

3'P6-VH-F-BstEII (SEQ ID NO: 454)

CGA TAC GGT GAC CAG AGT GCC TCT GCC CCA GGA GTC GAA GTA GTA CCA GTT CTC GCC CCT GGC GCA GTA GTA

Este conjunto de cebadores abarca la secuencia de VH completa.

Dentro de este conjunto se mezclan cebadores en cantidades iguales (por ejemplo 1 μl de cada cebador (disoluciones madre de cebadores 20 a 100 μM) con respecto a 20 μl de reacción PCR) y se añaden a una mezcla de PCR que consiste en tampón para PCR, nucleótidos y Taq polimerasa. Se incuba esta mezcla a 94ºC durante 3 minutos, 65ºC durante 1 minuto, 62ºC durante 1 minuto, 59ºC durante 1 minuto, 56ºC durante 1 minuto, 52ºC durante 1 minuto, 50ºC durante 1 minuto y a 72ºC durante 10 minutos en un ciclador de PCR. Posteriormente se hace correr el producto en una electroforesis en gel de agarosa y se aísla el producto de un tamaño de desde 200 hasta 400 del gel según métodos convencionales.

Después se usa el producto de PCR de VH como molde para una reacción PCR convencional usando cebadores que incorporan sitios de restricción para clonación N-terminales y C-terminales adecuados. Se aísla fragmento de ADN del tamaño correcto (para una VH de aproximadamente 350 nucleótidos) mediante electroforesis en gel de agarosa según métodos convencionales. De esta manera se amplifica suficiente fragmento de ADN de VH.

Se elige la secuencia de VL de línea germinal de anticuerpos humanos VkII A1 (http://vbasa.mrc-cpe.cam.ac.uk/) como contexto de región de marco para CDRL1 (SEQ ID NO: 255), CDRL2 (SEQ ID NO: 256) y CDRL3 (SEQ ID NO: 257). Para VkII A1 tienen que sintetizarse los siguientes oligonucleótidos degenerados que se solapan en un tramo terminal de aproximadamente 15-20 nucleótidos (para ello uno de cada dos cebadores es un cebador antisentido):

5'P6-VL-A-SacI (SEQ ID NO: 455)

CTT GAT GAG CTC GTG ATG ACC CAG TCT CCA SYC TCC CTG SCT GTG ACT CTG GGC CAG CSG GCC TCC ATC TCT TGC CGG

3'P6-VL-B (SEQ ID NO: 456)

CCA GTG CAT GAA GGT GTT GTC GTA GGA GTC GAT GGA CTC GGA GGC CCG GCA AGA GAT GGA GGC

5'P6-VL-C (SEQ ID NO: 457)

ACC TTC ATG CAC TGG TWT CAG CAG ARG CCT GGC CAG YCT CCT MRC CKG CTG ATC TWC CGG GCC TCT ATC CTG GAA

3'P6-VL-D (SEQ ID NO: 458)

CAG GGT GAA GTC GGT GCC GGA GCC AGA GCC GGA GAA CCG GKC AGG GAY GCC GGA TTC CAG GAT AGA GGC CCG

5'P6-VL-E (SEQ ID NO: 459)

ACC GAC TTC ACC CTG AMA ATC TMC CST GTG GAG GCC GAS GAC GTG GSC RYC TAC TAC TGC CAC CAG

3'P6-VL-F-BsiWI/SpeI (SEQ ID NO: 460)

ACT CAG ACT AGT CGT ACG CTT GAT TTC CAG CTT GGT CCC TCC GCC GAA GGT GTA AGG GTC CTC GAT GGA CTG GTG GCA GTA GTA

Este conjunto de cebadores abarca la secuencia de VL correspondiente completa.

Dentro de este conjunto se mezclan cebadores en cantidades iguales (por ejemplo 1 μl de cada cebador (disoluciones madre de cebadores de 20 a 100 μM) con respecto a 20 μl de reacción PCR) y se añaden a una mezcla de PCR que consiste en tampón para PCR, nucleótidos y Taq polimerasa. Se incuba esta mezcla a 94ºC durante 3 minutos, 65ºC durante 1 minuto, 62ºC durante 1 minuto, 59ºC durante 1 minuto, 56ºC durante 1 minuto, 52ºC durante 1 minuto, 50ºC durante 1 minuto y a 72ºC durante 10 minutos en un ciclador de PCR. Posteriormente se hace correr el producto en una electroforesis en gel de agarosa y se aísla el producto de un tamaño de desde 200 hasta 400 del gel según métodos convencionales.

Después se usa el producto de PCR de VL como molde para una reacción PCR convencional usando cebadores

que incorporan sitios de restricción para clonación N-terminales y C-terminales adecuados.

Se aísla el fragmento de ADN del tamaño correcto (para una VL aproximadamente 330 nucleótidos) mediante electroforesis en gel de agarosa según métodos convencionales. De esta manera se amplifica suficiente fragmento de ADN de VL.

Se combina el producto de PCR de VH basado en VH1 1-03 final (es decir el repertorio de VH humana/humanizada) con el producto de PCR de VL basado en VkII A1 final (es decir el repertorio de VL humana/humanizada) en el vector de presentación en fago pComb3H5Bhis. Esta combinación de VH-VL forma una biblioteca de scFv funcionales de la que se seleccionan, después de la presentación en fago filamentoso, elementos de unión anti-PSMA, se examinan, se identifican y se confirman tal como se describe a continuación:

Se ligan 450 ng de los fragmentos de cadena ligera (digeridos con SacI-SpeI) con 1400 ng del fagémido pComb3H5Bhis (digerido con SacI-SpeI; fragmento grande). Después se transforma la biblioteca de anticuerpos combinatoria resultante en 300 ul de células de *Escherichia coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 uFD, 200 Ohm, Gene-pulser de Biorad) dando como resultado un tamaño de biblioteca de más de 10^7 clones independientes. Después de una hora de expresión de fenotipo, se seleccionan transformantes positivos por su resistencia a carbenicilina codificada por el vector pComb3H5BHis en 100 ml de cultivo en Super Broth (SB) líquido durante la noche. Después se recogen las células mediante centrifugación y se lleva a cabo la preparación de plásmidos usando un kit de preparación de plásmidos comercialmente disponible (Qiagen).

Se ligan 2800 ng de este ADN de plásmido que contiene la biblioteca de VL (digerido con XhoI-BstEII; fragmento grande) con 900 ng de los fragmentos V de cadena pesada (digeridos con XhoI-BstEII) y se transforman de nuevo en dos alícuotas de 300 ul de células de *E. coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 uFD, 200 Ohm) dando como resultado un tamaño de biblioteca de scFV de VH-VL total (fragmento variable de cadena sencilla) de más de 10^7 clones independientes.

Después de la expresión de fenotipo y lenta adaptación a carbenicilina, se transfieren las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos en medio de selección de SB-carbenicilina (SB con carbenicilina 50 ug/ml). Después se infectan las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos con una dosis infecciosa de 10^{12} partículas de fago cooperador VCSM13 dando como resultado la producción y secreción de fago M13 filamentoso, en el que las partículas de fago contienen ADN de pComb3H5BHis monocatenario que codifica para un fragmento de scFv y presentan la proteína de scFv correspondiente como fusión de traducción con una proteína de recubrimiento de fago III. Se usa esta combinación de fagos que presenta la biblioteca de anticuerpos para la selección de entidades de unión a antígeno.

Con este fin se recoge la biblioteca de fagos que porta el repertorio de scFv clonado del sobrenadante de cultivo respectivo mediante precipitación con PEG8000/NaCl y centrifugación. Se resuspenden aproximadamente de 10^{11} a 10^{12} partículas de fago de scFv en 0,4 ml de PBS/BSA al 0,1% y se incuban con de 10^5 a 10^7 células de línea celular de cáncer de próstata humano positivas para PSMAc LNCaP (n.º de ATCCCRL-1740) durante 1 hora sobre hielo con agitación lenta. Se recogen estas células LNCaP previamente mediante centrifugación, se lavan en PBS y se resuspenden en PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na al 0,05%). Se eliminan los fagos de scFv que no se unen específicamente a células LNCaP mediante hasta cinco etapas de lavado con PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na al 0,05%). Después de lavar, se eluyen entidades de unión de las células resuspendiendo las células en HCl-glicina pH 2,2 (incubación de 10 min con posterior agitación con vórtex) y después de la neutralización con Tris 2 M pH 12, se usa el eluato para la infección de un cultivo de *E. coli* XL1 Blue sin infectar reciente (DO600 > 0,5). El cultivo de *E. coli* que contiene células de *E. coli* satisfactoriamente transducidas con una copia de fagémido, que codifica para un fragmento de scFv humano/humanizado, vuelve a seleccionarse por su resistencia a carbenicilina y posteriormente se infecta con fago cooperador VCMS 13 para comenzar la segunda ronda de presentación de anticuerpos y selección *in vitro*. Se lleva a cabo un total de 4 a 5 rondas de selecciones, normalmente.

Con el fin de examinar para detectar elementos de unión específicos para PSMA se aísla ADN de plásmido correspondiente a 4 y 5 rondas de cribado a partir de cultivos de *E. coli* después de la selección. Para la producción de proteína de scFv soluble, se escinden fragmentos de ADN de VH-VL de los plásmidos (XhoI-SpeI). Se clonan estos fragmentos a través de los mismos sitios de restricción en el plásmido pComb3H5BFlag/His que se diferencia del pComb3H5BHis original en que el constructo de expresión (es decir el scFv) incluye una etiqueta Flag (DYKDDDDK) en su extremo C-terminal antes de la cola His6 y que el dominio III/N2 de proteína de fago y el dominio III/CT de proteína se han delecionado. Después de la ligación, se transforma cada combinación (diferentes rondas de cribado) de ADN de plásmido en 100 μl de *E. coli* TG1 o XLI blue competentes para choque térmico y se siembran en placa sobre carbenicilina-agar LB. Se escogen colonias individuales en 100 μl de LB carb (carbenicilina 50 ug/ml).

E. coli transformadas con pComb3H5BFlag/His que contiene un segmento de VL y VH producen scFv soluble en cantidades suficientes después de la inducción con IPTG 1 mM. Debido a una secuencia señal adecuada, la cadena de scFv se exporta al interior del periplasma en el que se pliega en una conformación funcional.

Se escogen colonias bacterianas de *E. coli* TG1 individuales de las placas de transformación para preparaciones periplasmáticas a pequeña escala y se hacen crecer en medio SB (por ejemplo 10 ml) complementado con $MgCl_2$ 20 mM y carbenicilina 50 μg/ml y se redisuelven en PBS (por ejemplo 1 ml) después de la recogida. Mediante cuatro rondas de congelación a -70ºC y descongelación a 37ºC, se destruye la membrana exterior de las bacterias mediante choque de temperatura y se liberan las proteínas periplasmáticas solubles incluyendo los scFv en el sobrenadante. Después de la eliminación de células intactas y residuo celular mediante centrifugación, se recoge el sobrenadante que contiene los scFv anti-PSMA y se usa para la identificación de elementos de unión específicos para PSMA de la siguiente manera:

Se somete a prueba la unión de scFv a PSMA mediante citometría de flujo con la línea celular de cáncer de próstata humano positiva para PSMA LNCaP (n.º de ATCCCRL-1740). Se usa una preparación periplasmática a pequeña escala tal como se describió anteriormente sin ningún crecimiento de bacterias como control negativo.

Para la citometría de flujo se incuban $2,5x10^5$ células con 50 ul de preparación periplasmática de scFv o con 5 μg/ml de scFv purificado en 50 μl de PBS con FCS al 2%. Se detecta la unión de scFv con un anticuerpo anti-His (anticuerpo frente a penta-His, libre de BSA, Qiagen GmbH, Hilden, RFA) a 2 μg/ml en 50 μl de PBS con FCS al 2%. Como reactivo de segunda etapa se usa un fragmento F(ab')2 purificado por afinidad conjugado con R-ficoeritrina, IgG de cabra anti-ratón (específica de fragmento Fc-gamma), diluido 1:100 en 50 μl de PBS con FCS al 2% (Dianova, Hamburgo, RFA). Se miden las muestras con un instrumento FACSscan (BD biosciences, Heidelberg, RFA).

Luego se analizan clones individuales para determinar propiedades y secuencia de aminoácidos favorables. Se convierten scFv específicos de PSMA en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes uniéndolos a través de un Gly_4Ser_1-ligador con el scFv específico de CD3 I2C (SEQ ID NO: 185) o cualquier otro scFv específico de CD3 de la invención para dar como resultado constructos con la disposición de dominios VH_{PSMA} - $(Gly_4Ser_1)_3$ - VL_{PSMA} - $Ser_1Gly_4Ser_1$ - VH_{CD3} - $(Gly_4Ser_1)_3$ - VL_{CD3} o disposiciones de dominios alternativas tales como VL_{PSMA} - $(Gly_4Ser_1)_3$ - VH_{PSMA} - Gly_4Ser_1 - VH_{CD3} - $(Gly_4Ser_1)_3$ - VL_{CD3}. Para la expresión en células CHO las secuencias codificantes de (i) una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina N-terminal que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak y (ii) una cola His6 C-terminal seguida por un codón de terminación se unen ambas en marco a la secuencia de nucleótidos que codifica para los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla antes de la inserción del fragmento de ADN resultante tal como se obtiene mediante síntesis génica en el sitio de clonación múltiple del vector de expresión pEF-DHFR (Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se lleva a cabo la transfección de los plásmidos de expresión generados tal como se describió en el ejemplo 3.1. Se realizan la expresión de proteínas y purificación de constructos de anticuerpos biespecíficos, confirmación mediante citometría de flujo de la unión a CD3 y a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano así como el análisis de bioactividad mediante ensayo de citotoxicidad tal como se describió en el ejemplo 2. Todos los demás procedimientos del estado de la técnica se llevan a cabo según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)).

Sólo se seleccionan para su uso adicional aquellos constructos de anticuerpos biespecíficos que se unen a CD3 y a epítopos diana proximales a la membrana de PSMA humano y muestran potente reclutamiento de actividad citotóxica de células T efectoras contra células diana positivas para PSMA.

Ejemplo 4

4.1. Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidos hacia PSMA y CD3

Se obtuvieron mediante síntesis génica anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprendían o bien dominio de unión de scFv P6 contra un epítopo de PSMA con una distancia a la membrana de < 60 Å o bien dominio de unión de scFv D3 contra un epítopo de PSMA con una distancia a la membrana de ≥ 60 Å y el dominio de unión de scFv I2C dirigido a CD3épsilon en células T humanas. Se diseñaron los fragmentos de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo, seguido por un péptido líder de inmunoglobulina de 19 aminoácidos, seguido en marco por la secuencia codificante del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla, seguido en marco por la secuencia codificante de una cola de 6 histidinas y un codón de terminación. Las disposiciones de regiones variables así como las SEQ ID NO de las secuencias de ADNc y aminoácidos se indican en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4:

SEQ ID (nucl/prot)	Formatos de constructos de proteínas (N → C)
267/266	PSMA-P6 LH x I2C HL
253/252	PSMA-D3 LH x I2C HL

También se diseñaron los fragmentos de síntesis génica para introducir sitios de restricción adecuados al comienzo (EcoRI) y al final del fragmento (Sal I) para la clonación del fragmento de síntesis génica en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001)

141-150). Se llevaron a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfectó un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realizó la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se indujo la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario se recogió sobrenadante de cultivo celular y se usó en los experimentos posteriores.

4.2. Distancia a la membrana < 60Å o ≥ 60Å de epítopos de PSMA reconocido por Acbcs dirigidos hacia PSMA basados en I2C

Se llevó a cabo la confirmación de epítopos de anticuerpos biespecíficos individuales dirigidos hacia PSMA mediante citometría de flujo con células CHO transfectadas con PSMA humano (sin mutar), PSMA de rata sin mutar y PSMA de rata mutado al aminoácido humano homólogo en cada posición de aminoácido con coincidencia errónea con una distancia a la membrana de ≥ 60Å tal como se describió en el ejemplo 2.

Se incubaron 200.000 células de cada transfectante de CHO durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos dirigidos hacia PSMA. Se lavaron las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detectó la unión del constructo con un anticuerpo murino frente a penta-His (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectaron los anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usó medio de cultivo celular como control negativo. Se realizó citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usó el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizaron la tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

La figura 6 muestra que el Acbcs dirigido hacia PSMA P6xI2C se une a PSMA humano (sin mutar) pero no a PSMA de rata sin mutar ni mutado y por tanto esto confirma una distancia a la membrana de < 60 Å para el epítopo de PSMA de este constructo biespecífico. En cambio, el Acbcs dirigido hacia PSMA D3xI2C no se une a PSMA de rata sin mutar pero sí a PSMA humano (sin mutar) y de rata mutado de manera acorde a un epítopo de PSMA con una distancia a la membrana ≥ 60Å.

4.3. Citotoxicidad relativa de células T redirigida mediante Acbcs dirigidos hacia PSMA basados en I2C con epítopos de PSMA con una distancia a la membrana < 60Å y ≥ 60Å

Se midió la citotoxicidad de células T redirigida mediante Acbcs dirigidos hacia PSMA basados en I2C contra células CHO transfectadas con PSMA humano en un ensayo de liberación de cromo 51 (^{51}Cr). Como fuente de células T efectoras se usaron PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas. Se obtuvieron PBMC humanas estimuladas de la siguiente manera: se recubrió una placa Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) con un anticuerpo específico anti-CD3 comercialmente disponible (por ejemplo OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 µg/ml durante 1 hora a 37ºC. Se eliminó proteína sin unir mediante una etapa de lavado con PBS. Se aislaron las PBMC recientes de sangre periférica (30 - 50 ml de sangre humana) mediante centrifugación en gradiente de Ficoll según protocolos convencionales. Se añadieron 3 - 5 x 10^7 PBMC a la placa Petri previamente recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / FCS al 10% / IL-2 20 U/ml (Proleukin, Chiron) y se estimularon durante 2 días. En el tercer día se recogieron las células y se lavaron una vez con RPMI 1640. Se añadió IL-2 hasta una concentración final de 20 U/ml y se cultivaron las células de nuevo durante un día en el mismo medio de cultivo celular que anteriormente.

Mediante reducción de células T CD4+ y células NK CD56+ según protocolos convencionales se enriquecieron linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+. Se lavaron las células diana dos veces con PBS y se marcaron con 11,1 MBq de ^{51}Cr en un volumen final de 100 µl de RPMI con FCS al 50% durante 60 minutos a 37ºC. Posteriormente se lavaron las células diana marcadas 3 veces con 5 ml de RPMI y después se usaron en el ensayo de citotoxicidad. Se realizó el ensayo en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 250 µl de RPMI complementado (tal como anteriormente) con una razón de células E:T de 10:1. Se añadieron Acbcs dirigidos hacia PSMA basados en I2C como sobrenadantes de cultivo de células CHO transfectadas a diferentes diluciones. El tiempo de ensayo fue de 18 horas. Se midió la citotoxicidad como valores relativos de cromo liberado relacionados con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Todas las mediciones se llevaron a cabo por cuadruplicado. Se realizó la medición de la actividad de cromo liberado con un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Colonia, Alemania). Se realizó el análisis de los datos experimentales con Prism 4 para Windows (versión 4.02, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Las curvas de dosis-respuesta sigmoideas tenían normalmente valores de R^2 >0,90 tal como se determina mediante el software.

Tal como se muestra en la figura 7 el Acbcs dirigido hacia PSMA P6xI2C, cuyo epítopo de PSMA tiene una distancia a la membrana de < 60 Å es sustancialmente más potente en redirigir la citotoxicidad de células T que el Acbcs dirigido hacia PSMA D3xI2C, cuyo epítopo de PSMA tiene una distancia a la membrana de ≥ 60 Å.

Ejemplo 5: Unión de reacción cruzada a PSMA y CD3 humano y de primate distinto de chimpancé de Acbcs basados en I2C contra epítopos de PSMA proximales a la membrana

5.1. Clonación y expresión de antígeno de PSMA de cinomolgo con células CHO

Se obtuvo la secuencia de ADNc de PSMA de macaco tal como se describió en el ejemplo 2.15. Tal como se describió anteriormente, estas PCR generaron cinco fragmentos solapantes, que se aislaron y secuenciaron según protocolos convencionales usando los cebadores de PCR, y de ese modo proporcionaron una parte de la secuencia de ADNc que codifica para PSMA de macaco desde el codón 3 hasta el último codón de la proteína madura. Para generar un constructo para la expresión de PSMA de macaco se obtuvo un fragmento de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 238 y 239). En este constructo la secuencia codificante de PSMA de macaco desde el aminoácido 3 hasta el último aminoácido de la proteína de PSMA madura seguido por un codón de terminación se condensó en marco con la secuencia codificante de los dos primeros aminoácidos de la proteína de PSMA humano. También se diseñó el fragmento de síntesis génica para contener un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo y sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento que contiene el ADNc. Los sitios de restricción introducidos, XbaI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se usaron en los siguientes procedimientos de clonación. Se clonó el fragmento de síntesis génica a través de XbaI y SalI en un plásmido denominado pEFDHFR siguiendo protocolos convencionales. Se llevaron a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfectó un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realizó la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se indujo la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

5.2. Análisis de unión mediante citometría de flujo de Acbcs basados en I2C contra epítopos proximales a la membrana de PSMA humano con PSMA de primate distinto de chimpancé y con CD3 humano y de primate distinto de chimpancé

La unión de los Acbcs P1xI2C, P2xI2C, P3xI2C, P4xI2C, P5xI2C y P6xI2C dirigidos contra epítopos de PSMA proximales a la membrana a células CHO que expresan PSMA humano se muestra mediante citometría de flujo en los ejemplos 3 y 4.

Se analizó la unión de estos Acbcs a PSMA de macaco así como a CD3 humano y de macaco mediante citometría de flujo usando células CHO transfectadas con PSMA de macaco, la línea celular de leucemia de células T positivas para CD3 humano HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, ACC483) y la línea de células T de macaco positiva para CD3 4119LnPx (amablemente proporcionada por el Prof. Fickenscher, Hygiene Institute, Virology, Erlangen-Nuernberg; publicada en Knappe A, *et al.*, y Fickenscher H., Blood 2000, 95, 3256-61). Los resultados se muestran en la figura 8. Se incubaron 200.000 células de la población celular respectiva durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células CHO transfectadas con los constructos de anticuerpos biespecíficos dirigidos hacia PSMA. Se lavaron las células dos veces en PBS y se detectó la unión del constructo con un anticuerpo murino sin marcar frente a penta-His (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectaron los anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en 50 µl de PBS con FCS al 2%. Se usó medio de cultivo reciente como control negativo.

Se realizó citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usó el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizaron la tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

6. Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana

6.1 Generación de células CHO que expresan FAPalfa humana

Se obtiene la secuencia codificante de FAPalfa humana tal como se publica en GenBank (número de registro NM_004460) mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante de la proteína FAPalfa humana y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 366 y 367). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Los sitios de restricción introducidos, XmaI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se usan en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de XmaI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook,

Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

6.2 Generación de una proteína de fusión de FAPalfa humana soluble

Se usan la secuencia codificante de FAPalfa humana tal como se describió en el ejemplo 6.1 y la secuencia codificante de Lag3 murino tal como se publica en GenBank (número de registro NM_008479) para la construcción de una secuencia de ADNc artificial que codifica para una proteína de fusión soluble de FAPalfa humana y Lag3 murino. Para generar un constructo para la expresión de la proteína de fusión de FAPalfa humana soluble se obtiene un fragmento de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 368 369). Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante de la proteína de Lag3 murino desde el aminoácido 1 hasta el 441 correspondiente al péptido señal y los dominios extracelulares de Lag3 murino, seguido en marco por la secuencia codificante de un Ser_1-Gly_4-Ser_1-ligador artificial, seguido en marco por la secuencia codificante de la proteína FAPalfa humana desde el aminoácido 27 hasta el 760 correspondiente a los dominios extracelulares de FAPalfa humana, seguido en marco por la secuencia codificante de un Ser_1-Gly_1-ligador artificial, seguido en marco por la secuencia codificante de una cola de 6 histidinas y un codón de terminación. También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Los sitios de restricción introducidos, SpeI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se usan en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de SpeI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo todos los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario se hacen crecer las células en frascos rotativos con medio de soja líquido HyQ PF CHO libre de nucleósidos (con L-glutamina 4,0 mM con Pluronic F-68 al 0,1%; HyClone) durante 7 días antes de la recogida. Se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante que contiene la proteína expresada a -20ºC. Alternativamente se usa un clon del plásmido de expresión con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia para transfección y expresión de proteína en el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) según el protocolo del fabricante. Se obtiene sobrenadante que contiene la proteína expresada, se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante a -20ºC.

La purificación de la proteína de fusión de FAPalfa humana soluble se realiza de la siguiente manera: Se usan el sistema Äkta® Explorer (GE Health Systems) y el software Unicorn® para cromatografía. Se realiza cromatografía de afinidad por metales inmovilizados ("IMAC") usando un Fractogel EMD chelate® (Merck) que se carga con $ZnCl_2$ según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se equilibra la columna con tampón A (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M) y se aplica el sobrenadante de cultivo celular (500 ml) a la columna (10 ml) a una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se lava la columna con tampón A para eliminar muestra no unida. Se eluye la proteína unida usando un gradiente en dos etapas de tampón B (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M, imidazol 0,5 M) según el siguiente procedimiento:

Etapa 1: el 20% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Etapa 2: el 100% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Se combinan las fracciones de proteína eluidas de la etapa 2 para purificación adicional. Todos los productos químicos son de calidad para investigación y se adquieren de Sigma (Deisenhofen) o Merck (Darmstadt).

Se realiza cromatografía de filtración en gel en una columna de calidad preparativa HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE/Amersham) equilibrada con tampón de equi. (citrato 25 mM, lisina 200 mM, glicerol al 5%, pH 7,2). Se someten las muestras de proteína eluidas (velocidad de flujo de 1 ml/min) a SDS-PAGE convencional e inmunotransferencia de tipo Western para la detección. Antes de la purificación, se calibra la columna para la determinación del peso molecular (kit de marcador de peso molecular, Sigma MW GF-200). Se determinan concentraciones de proteínas usando DO 280 nm.

6.3 Generación de células CHO que expresan FAPalfa murina

Se usa la secuencia de FAPalfa murina (NM_007986, proteína de activación de fibroblastos (Fap) de *Mus musculus*,

ARNm, Centro Nacional para Información Biotecnológica, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez) para obtener una molécula de ADNc sintética mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante del antígeno de FAPalfa murina completo, seguido en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 370 y 371). También se genera un constructo alternativo idéntico al constructo mencionado anteriormente excepto por una cola de 6 histidinas C-terminal en lugar de la etiqueta FLAG. También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM. La expresión en la superficie celular de FAPalfa murina mediante los transfectantes generados se confirma por análisis de unión mediante citometría de flujo realizado tal como se describe en el presente documento. En el caso del constructo con la cola de 6 histidinas se usó un anticuerpo murino frente a penta-His (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%) y se detectó con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina. Se confirmó la expresión de FAPalfa murina tal como se muestra en la figura 10.

6.4 Generación de células CHO que expresan un antígeno de FAPalfa humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos

Se obtiene la secuencia codificante de un antígeno de FAPalfa humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante del antígeno de FAPalfa humana completo mutado en 15 posiciones de aminoácidos específicas tal como se explica a continuación, seguido en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 372 y 373). Todos los aminoácidos extracelulares de FAPalfa humana con coincidencia errónea con la secuencia murina homóloga, cuyos átomos de C alfa tienen una distancia de ≥ 60Å desde el átomo de C alfa del decimotercer aminoácido extracelular (es decir el aa de referencia) contando desde la unión de la región extracelular y transmembrana, se mutan al aminoácido murino con coincidencia errónea homólogo. Esto se aplica a los 15 aminoácidos que se indican en la tabla 2 y se marcan en negrita. Los aminoácidos con coincidencia errónea homólogos entre FAPalfa humana y murina se identifican mediante alineación de secuencias tal como se muestra en la figura 9. También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (SalI) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se eliminan sitios de restricción internos mediante mutación silenciosa de la secuencia codificante en el fragmento de síntesis génica. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

La expresión en la superficie celular de FAPalfa humana mutada con epítopos distales a la membrana murinos mediante los transfectantes generados se confirma por análisis de unión mediante citometría de flujo realizado tal como se describe en el presente documento usando un anticuerpo M2 anti-FLAG (Sigma-Aldrich, Inc.; diluido 1:900 en 50 µl de PBS con FCS al 2%) detectado con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina. La expresión de FAPalfa humana mutada con epítopos distales a la membrana murinos se confirmó tal como se muestra en la figura 10.

6.5 Generación de células CHO que expresan un antígeno de FAPalfa murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos

Se obtiene la secuencia codificante de un antígeno de FAPalfa murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante del antígeno de FAPalfa murina completo mutado en las mismas 15 posiciones de aminoácidos extracelulares específicas tal como se identificaron en el ejemplo 6.4 anterior con respecto al aminoácido humano homólogo respectivo, seguido en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 374 y 375). También

se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

6.6 Inmunización de ratones usando una proteína de fusión de FAPalfa humana soluble

Se inmunizan ratones F1 de doce semanas de edad de cruces BALB/c x C57BL/6 con la proteína de fusión de FAPalfa humana soluble tal como se describió en el ejemplo 6.2. Para ello, para cada animal se mezclan 40 μg de la proteína de fusión de FAPalfa humana soluble con 10 nmol de un CpG-oligonucleótido modificado con tioato (5'-tccatgacgttcctgatgct-3') en 300 μl de PBS y se inyectan por vía intraperitoneal. Los ratones reciben inmunizaciones de refuerzo después de 21, 42 y opcionalmente 63 días de la misma manera. Diez días después de la primera inmunización de refuerzo, se extraen muestras de sangre y se someten a prueba títulos séricos de anticuerpo contra FAPalfa humana mediante citometría de flujo según protocolos convencionales. Para ello se incuban 200.000 células de las células CHO transfectadas con FAPalfa humana tal como se describió en el ejemplo 6.1 durante 30 min sobre hielo con 50 μl de suero de los animales inmunizados diluido 1:1000 en PBS con FCS al 2%. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión de anticuerpos séricos con un anticuerpo específico de Fc-gamma de ratón (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa suero de los animales obtenido antes de la inmunización como control negativo.

Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Se usan animales que demuestran reactividad en suero significativa contra FAPalfa humana tal como se determina mediante el análisis de FACS en el experimento posterior.

6.7 Generación de una biblioteca de scFV de anticuerpos murinos inmunitarios: Construcción de una biblioteca de anticuerpos combinatoria y presentación en fago

Tres días después de la última inmunización de refuerzo se recogen esplenocitos de animales reactivos para la preparación de ARN total según protocolos convencionales.

Se construye una biblioteca de fragmentos de ADN de región variable de cadena pesada (VH) de Ig y región variable de cadena ligera (kappa) (VK) de inmunoglobulina (Ig) murina mediante RT-PCR con ARN de bazo murino usando cebadores específicos de VK y VH. Se sintetiza ADNc según protocolos convencionales, véase el ejemplo 2.7.

Se ligan 450 ng de los fragmentos de cadena ligera kappa (digeridos con SacI-SpeI) con 1400 ng del fagémido pComb3H5Bhis (digerido con SacI-SpeI; fragmento grande). Después se transforma la biblioteca de anticuerpos combinatoria resultante en 300 μl de células de *Escherichia coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 μFD, 200 Ohm, Gene-pulser de Biorad) dando como resultado un tamaño de biblioteca de más de 10^7 clones independientes. Después de una hora de expresión de fenotipo, se seleccionan transformantes positivos por su resistencia a carbenicilina codificada por el vector pComb3H5BHis en 100 ml de cultivo en Super Broth (SB) líquido durante la noche. Después se recogen las células mediante centrifugación y se lleva a cabo la preparación de plásmidos usando un kit de preparación de plásmidos comercialmente disponible (Qiagen).

Se ligan 2800 ng de este ADN de plásmido que contiene la biblioteca de VK (digerido con XhoI-BstEII; fragmento grande) con 900 ng de los fragmentos V de cadena pesada (digeridos con XhoI-BstEII) y se transforman de nuevo en dos alícuotas de 300 μl de células de *E. coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 μFD, 200 Ohm) dando como resultado un tamaño de biblioteca de scFv de VH-VK total (fragmento variable de cadena sencilla) de más de 10^7 clones independientes.

Después de la expresión de fenotipo y lenta adaptación a carbenicilina, se transfieren las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos en medio de selección de SB-carbenicilina (SB con carbenicilina 50 μg/ml). Después se infectan las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos con una dosis infecciosa de 10^{12} partículas de fago cooperador VCSM13 dando como resultado la producción y secreción de fago M13 filamentoso, en el que cada partícula de fago contiene ADN de pComb3H5BHis monocatenario que codifica para un fragmento de scFv murino y presenta la proteína de scFv correspondiente como fusión de traducción con una proteína de recubrimiento de fago III. Más tarde se usa esta combinación de fagos que presenta la biblioteca de

anticuerpos para la selección de entidades de unión a antígeno.

6.8 Selección basada en presentación en fago de elementos de unión a diana proximales a la membrana con células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos

Se recoge la biblioteca de fagos que porta el repertorio de scFv clonado del sobrenadante de cultivo respectivo mediante precipitación con PEG8000/NaCl y centrifugación. Se resuspenden aproximadamente de 10^{11} a 10^{12} partículas de fago de scFv en 0,4 ml de PBS/BSA al 0,1% y se incuban con de 10^5 a 10^7 células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describió en el ejemplo 6.4 durante 1 hora sobre hielo con agitación lenta. Se hacen crecer previamente estas células CHO, se recogen mediante centrifugación, se lavan en PBS y se resuspenden en PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na). Se eliminan fagos de scFv que no se unen específicamente a las células CHO mediante hasta cinco etapas de lavado con PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na). Después de lavar, se eluyen entidades de unión de las células resuspendiendo las células en HCl-glicina pH 2,2 (incubación de 10 min con posterior agitación con vórtex) y después de la neutralización con Tris 2 M pH 12, se usa el eluato para la infección de un cultivo de *E. coli* XL1 Blue sin infectar reciente (DO600 > 0,5). Se selecciona de nuevo el cultivo de *E. coli* que contiene células de *E. coli* satisfactoriamente transducidas con una copia de fagémido, que codifica para un fragmento de scFv murino, por su resistencia a carbenicilina y posteriormente se infecta con fago cooperador VCMS 13 para comenzar la segunda ronda de presentación de anticuerpos y selección *in vitro*. Normalmente se lleva a cabo un total de 4 a 5 rondas de selecciones.

6.9 Examen para detectar elementos de unión a diana proximales a la membrana con células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa humana, el antígeno de FAPalfa murina y el antígeno de FAPalfa murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos

Se aísla ADN de plásmido correspondiente a 4 y 5 rondas de cribado a partir de cultivos de *E. coli* después de la selección. Para la producción de proteína de scFv soluble, se escinden fragmentos de ADN de VH-VL de los plásmidos (Xhol-Spel). Se clonan estos fragmentos a través de los mismos sitios de restricción en el plásmido pComb3H5BFlag/His que se diferencia del pComb3H5BHis original en que el constructo de expresión (por ejemplo scFv) incluye una etiqueta Flag (TGDYKDDDDK) entre el scFv y la cola His6 y se delecionan las proteínas de fago adicionales. Después de la ligación, se transforma cada combinación (diferentes rondas de cribado) de ADN de plásmido en 100 μl de *E. coli* TG1 o XLI blue competentes para choque térmico y se siembran en placa sobre carbenicilina-agar LB. Se escogen colonias individuales en 100 μl de LB-carb (LB con carbenicilina 50 μg/ml).

Después de la inducción con IPTG 1 mM, *E. coli* transformadas con pComb3H5BFlag/His que contiene un segmento de VL y VH producen scFv soluble en cantidades suficientes. Debido a una secuencia señal adecuada, el scFv se exporta al interior del periplasma en el que se pliega en una conformación funcional.

Se escogen colonias bacterianas de *E. coli* individuales a partir de las placas de transformación para preparaciones periplasmáticas a pequeña escala y se hacen crecer en medio SB (por ejemplo 10 ml) complementado con $MgCl_2$ 20 mM y carbenicilina 50 μg/ml y se redisuelven en PBS (por ejemplo 1 ml) después de la recogida. Se aplica un choque de temperatura mediante cuatro rondas de congelación a -70ºC y descongelación a 37ºC mediante lo cual se destruye la membrana exterior de las bacterias y se liberan las proteínas periplasmáticas solubles incluyendo los scFv en el sobrenadante. Después de la eliminación de células intactas y residuo celular mediante centrifugación, se recoge el sobrenadante que contiene los scFv murinos anti-FAPalfa humana y se usa para el examen adicional.

Se realiza examen de los scFV aislados para detectar elementos de unión a diana proximales a la membrana mediante citometría de flujo con células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa humana tal como se describió en el ejemplo 6.1, el antígeno de FAPalfa murina tal como se describió en el ejemplo 6.3 y el antígeno de FAPalfa murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describió en el ejemplo 6.5.

Para la citometría de flujo se incuban $2,5x10^5$ células de las líneas celulares respectivas con 50 μl de sobrenadante. Se detecta la unión de los constructos con un anticuerpo anti-His (anticuerpo frente a penta-His, libre de BSA, Qiagen GmbH, Hilden, RFA) a 2 μg/ml en 50 μl de PBS con FCS al 2%. Como reactivo de segunda etapa se usa un fragmento F(ab')2 purificado por afinidad conjugado con R-ficoeritrina, IgG de cabra anti-ratón (específica de fragmento Fc-gamma), diluido 1:100 en 50 μl de PBS con FCS al 2% (Dianova, Hamburgo, RFA). Se miden las muestras con un instrumento FACSscan (BD biosciences, Heidelberg, RFA).

Sólo se seleccionan para su uso adicional constructos que muestran unión a células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa humana y no muestran unión a células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa murina y además no muestran unión a células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos.

6.10 Generación de equivalentes humanos/humanizados de scFv no humanos frente a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana

Se alinea la región VH de un scFv murino anti-FAPalfa frente a un epítopo diana proximal a la membrana de FAPalfa

humana contra secuencias de aminoácidos de línea germinal de anticuerpo humano. Se elige la secuencia de VH de línea germinal de anticuerpo humano que tiene la homología más próxima con la VH no humana y se realiza una alineación directa de las dos secuencias de aminoácidos. Hay varios residuos de región de marco de la VH no humana que se diferencian de las regiones de marco de VH humana ("diferentes posiciones de región de marco"). Algunos de estos residuos pueden contribuir a la unión y actividad del anticuerpo frente a su diana.

Para construir una biblioteca que contiene las CDR murinas y en cada posición de región de marco que se diferencia de la secuencia de VH humana elegida ambos residuos posibles (el residuo de aminoácido humano y el murino materno), se sintetizan oligonucleótidos degenerados. Estos oligonucleótidos incorporan en las posiciones diferentes el residuo humano con una probabilidad del 75% y el residuo murino con una probabilidad del 25%. Para una VH humana, por ejemplo, tienen que sintetizarse seis de estos oligonucleótidos que se solapan en un tramo terminal de aproximadamente 20 nucleótidos. Para ello uno de cada dos cebadores es un cebador antisentido. Se delecionan sitios de restricción dentro de los oligonucleótidos necesarios para la clonación posterior.

Estos cebadores pueden tener una longitud de 60 a 90 nucleótidos, dependiendo del número de cebadores que se necesitan para abarcar la secuencia V completa.

Se mezclan estos por ejemplo seis cebadores en cantidades iguales (por ejemplo 1 μl de cada cebador (disoluciones madre de cebadores de 20 a 100 μM) con respecto a 20 μl de reacción PCR) y se añaden a una mezcla de PCR que consiste en tampón para PCR, nucleótidos y Taq polimerasa. Se incuba esta mezcla a 94ºC durante 3 minutos, 65ºC durante 1 minuto, 62ºC durante 1 minuto, 59ºC durante 1 minuto, 56ºC durante 1 minuto, 52ºC durante 1 minuto, 50ºC durante 1 minuto y a 72ºC durante 10 minutos en un ciclador de PCR. Posteriormente se hace correr el producto en una electroforesis en gel de agarosa y se aísla el producto de un tamaño de desde 200 hasta 400 pares de bases del gel según métodos convencionales.

Después se usa este producto de PCR como molde para una reacción PCR convencional usando cebadores que incorporan sitios de restricción para clonación N-terminales y C-terminales adecuados. Se aísla fragmento de ADN del tamaño correcto (para una VH de aproximadamente 350 nucleótidos) mediante electroforesis en gel de agarosa según métodos convencionales. De esta manera se amplifica suficiente fragmento de ADN de VH. Este fragmento de VH es ahora una combinación de fragmentos de VH que tienen cada uno una cantidad diferente de residuos humanos y murinos en las posiciones de región de marco diferentes respectivas (combinación de VH humanizada). Se realiza el mismo procedimiento para la región VL del scFv murino anti-FAPalfa frente a un epítopo diana proximal a la membrana de FAPalfa humana (combinación de VL humanizada).

Después se combina la combinación de VH humanizada con la combinación de VL humanizada en el vector de presentación en fago pComb3H5Bhis para formar una biblioteca de scFv funcionales de la que se seleccionan, después de la presentación en fago filamentoso, elementos de unión anti-FAPalfa frente a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana, se examinan, se identifican y se confirman tal como se describió anteriormente para el scFv no humano (murino) parental anti-FAPalfa. Luego se analizan clones individuales para determinar propiedades y secuencia de aminoácidos favorables. Se prefieren aquellos scFv que son más próximos en cuanto a la homología de secuencia de aminoácidos a segmentos V de línea germinal humana.

Se convierten scFv anti-FAPalfa humanos/humanizados frente a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes y se caracterizan adicionalmente tal como sigue.

6.11 Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana

Se convierten scFv anti-FAPalfa frente a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana con propiedades y secuencia de aminoácidos favorables en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes uniéndolos a través de un Gly_4Ser_1-ligador con el I2C de scFv específico de CD3 (SEQ ID NO: 185) para dar como resultado constructos con la disposición de dominios $VH_{FAPalfa}$ - $(Gly_4Ser_1)_3$ - $VL_{FAPalfa}$ - $Ser_1Gly_4Ser_1$ - VH_{CD3} - $(Gly_4Ser_1)_3$ - VL_{CD3}.

Se diseñaron anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana tal como se expone en la siguiente tabla 5:

Tabla 5: Formatos de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana

SEQ ID (nucl/prot)	Formatos de constructos de proteínas (N → C)
820/819	FA19D12HLxI2CHL
806/805	FA20H3HLxI2CHL
750/749	FA22A9HLxI2CHL
764/763	FA22C11HLxI2CHL
834/833	FA19D9HLxI2CHL

778/777	FA22D8HLxI2CHL
792/791	FA22E8HLxI2CHL

Alternativamente pueden generarse constructos adicionales con diferentes disposiciones de dominios según protocolos convencionales. Para la expresión en células CHO las secuencias codificantes de (i) una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina N-terminal que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak y (ii) una cola His6 C-terminal seguida por un codón de terminación se unen ambos en marco a la secuencia de nucleótidos que codifica para los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla antes de la inserción del fragmento de ADN resultante tal como se obtiene mediante síntesis génica en el sitio de clonación múltiple del vector de expresión pEF-DHFR (Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

6.12 Expresión y purificación de moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidas a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana

Se expresan moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla en células de ovario de hámster chino (CHO). Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica de los constructos mediante adición de concentraciones crecientes de MTX hasta concentraciones finales de MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario se recoge sobrenadante de cultivo celular y se usa en los experimentos posteriores. Para generar sobrenadante para purificación después de dos pases de cultivo estacionario se hacen crecer las células en frascos rotativos con medio de soja líquido HyQ PF CHO libre de nucleósidos (con L-glutamina 4,0 mM con Pluronic F-68 al 0,1%; HyClone) durante 7 días antes de la recogida. Se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante que contiene la proteína expresada a -20ºC. Alternativamente, se expresan transitoriamente constructos en células HEK 293. Se realiza la transfección con reactivo 293fectin (Invitrogen, n.º 12347-019) según el protocolo del fabricante. Además se expresan alternativamente los constructos en células CHO deficientes en DHFR transfectadas transitoriamente usando por ejemplo reactivo de transfección FuGENE® HD (Roche Diagnostics GmbH, n.º de cat. 04709691001) según el protocolo del fabricante.

Se usan el sistema Äkta® Explorer (GE Health Systems) y el software Unicorn® para cromatografía. Se realiza cromatografía de afinidad por metales inmovilizados (“IMAC”) usando un Fractogel EMD chelate® (Merck) que se carga con $ZnCl_2$ según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se equilibra la columna con tampón A (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M) y se aplica el sobrenadante de cultivo celular (500 ml) a la columna (10 ml) a una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se lava la columna con tampón A para eliminar muestra no unida. Se eluye la proteína unida usando un gradiente en dos etapas de tampón B (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M, imidazol 0,5 M) según el siguiente procedimiento:

Etapa 1: el 20% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Etapa 2: el 100% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Se combinan las fracciones de proteína eluidas de la etapa 2 para purificación adicional. Todos los productos químicos son de calidad para investigación y se adquieren de Sigma (Deisenhofen) o Merck (Darmstadt).

Se realiza cromatografía de filtración en gel en una columna de calidad preparativa HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE/Amersham) equilibrada con tampón de equi. (citrato 25 mM, lisina 200 mM, glicerol al 5%, pH 7,2). Se someten las muestras de proteína eluidas (velocidad de flujo de 1 ml/min) a SDS-PAGE convencional e inmunotransferencia de tipo Western para la detección. Antes de la purificación, se calibra la columna para la determinación del peso molecular (kit de marcador de peso molecular, Sigma MW GF-200). Se determinan concentraciones de proteínas usando DO 280 nm.

Se analiza la proteína de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla purificada en SDS PAGE en condiciones reductoras realizadas con geles de Bis Tris al 4-12% de colada previa (Invitrogen). Se realizan la preparación de muestras y la aplicación según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se determina el peso molecular con patrón de proteínas MultiMark (Invitrogen). Se tiñe el gel con Coomassie coloidal (protocolo de Invitrogen). La pureza de la proteína aislada es normalmente >95% tal como se determina mediante SDS-PAGE.

El anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tiene un peso molecular de aproximadamente 52 kDa en condiciones nativas tal como se determina mediante filtración en gel en PBS.

Se realiza inmunotransferencia de tipo Western usando una membrana Optitran® BA-S83 y el módulo de transferencia de Invitrogen según el protocolo proporcionado por el fabricante. El anticuerpo usado se dirige contra la cola de His (Penta His, Qiagen) y se usa una Ig de cabra anti-ratón marcada con fosfatasa alcalina (AP) (Sigma) como reactivo de segunda etapa, y BCIP/NBT (Sigma) como sustrato. Una banda detectada a 52 kD corresponde a

anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla purificados.

6.13 Análisis de unión mediante citometría de flujo de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana

Con el fin de someter a prueba la funcionalidad de constructos de anticuerpos biespecíficos con respecto a la capacidad para unirse a CD3 y a FAPalfa humana, respectivamente, se realiza un análisis de FACS. Con este fin se usan células CHO transfectadas con FAPalfa humana tal como se describió en el ejemplo 6.1 y la línea celular de leucemia de células T positivas para CD3 humano HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, ACC483). Se incuban 200.000 células de las líneas celulares respectivas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión del constructo con un anticuerpo murino frente a penta-His (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectan anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa sobrenadante de células no transfectadas como control negativo.

Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Sólo se seleccionan para su uso adicional aquellos constructos que muestran unión biespecífica a CD3 humano así como a FAPalfa humana.

La unión biespecífica de las moléculas de cadena sencilla indicadas anteriormente pudo detectarse claramente tal como se muestra en la figura 11. En el análisis de FACS todos los constructos mostraron unión a CD3 humano y a FAPA humana en comparación con el control negativo.

6.14 Bioactividad de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana

Se analiza la bioactividad de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla generados mediante ensayos de citotoxicidad *in vitro* de liberación de cromo 51 (^{51}Cr) usando las células CHO transfectadas con FAPalfa humana descritas en el ejemplo 6.1. Para confirmar que sólo se recluta bioactividad significativa mediante unión a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana se usan, además, células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa murina tal como se describió en el ejemplo 6.3 y células CHO que expresan el antígeno de FAPalfa humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describió en el ejemplo 6.4. Como células efectoras se usan PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas.

Se obtienen PBMC humanas estimuladas de la siguiente manera:

Se recubre una placa Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) con un anticuerpo específico anti-CD3 comercialmente disponible (por ejemplo OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 µg/ml durante 1 hora a 37ºC. Se elimina proteína no unida mediante una etapa de lavado con PBS. Se aíslan las PBMC recientes de sangre periférica (30 - 50 ml de sangre humana) mediante centrifugación en gradiente de Ficoll según protocolos convencionales. Se añaden 3-5 x 10^7 PBMC a la placa Petri previamente recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / FCS al 10% / IL-2 20 U/ml (Proleukin, Chiron) y se estimulan durante 2 días. En el tercer día se recogen las células y se lavan una vez con RPMI 1640. Se añade IL 2 hasta una concentración final de 20 U/ml y se cultivan de nuevo las células durante un día en el mismo medio de cultivo celular que anteriormente.

Mediante reducción de células T CD4+ y células NK CD56+ según protocolos convencionales se enriquecen linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+.

Se lavan las células diana dos veces con PBS y se marcan con 11,1 MBq de ^{51}Cr en un volumen final de 100 µl de RPMI con FCS al 50% durante 60 minutos a 37ºC. Posteriormente se lavan las células diana marcadas 3 veces con 5 ml de RPMI y después se usan en el ensayo de citotoxicidad. El ensayo se realiza en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 250 µl de RPMI complementado (tal como anteriormente) con una razón de E:T de 10:1. Se aplican sobrenadante de células que expresan las moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla en una concentración final del 6,6% y 14 diluciones triples del mismo. El tiempo de ensayo es de 18 horas. Se mide la citotoxicidad como valores relativos de cromo liberado en el sobrenadante relacionados con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Todas las mediciones se realizan por cuadruplicado. Se realiza la medición de la actividad de cromo en los sobrenadantes con un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Colonia, Alemania). Se realiza el análisis de los datos experimentales con Prism 4 para Windows (versión 4.02, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Las curvas de dosis-respuesta sigmoideas tienen normalmente valores de R^2 >0,90 tal como se determina mediante el software.

Sólo se seleccionan para su uso adicional aquellos constructos que muestran potente reclutamiento de actividad

citotóxica de células T efectoras contra células diana positivas para FAPalfa. Tal como se muestra en la figura 12 todos los anticuerpos biespecíficos generados dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana demostraron actividad citotóxica contra células diana positivas para FAPA humana y células diana positivas para el antígeno de FAPalfa humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos provocado por PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas pero no reclutaron actividad citotóxica significativa contra células diana positivas para FAPalfa murina. De ese modo se confirmó el reclutamiento específico de actividad citotóxica mediante unión a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana.

6.15 Generación de células CHO que expresan FAPalfa de macaco

Se obtiene la secuencia de ADNc de FAPalfa de macaco mediante un conjunto de cuatro PCR con ADNc de piel de mono macaco preparado según protocolos convencionales. Se usan las siguientes condiciones de reacción: 1 ciclo a 94ºC durante 3 minutos seguido por 40 ciclos con 94ºC durante 0,5 minutos, 56ºC durante 0,5 minutos y 72ºC durante 3 minutos seguido por un ciclo terminal de 72ºC durante 3 minutos y los siguientes cebadores:

1. cebador directo: 5'-cagcttccaactacaaagacagac-3' SEQ ID NO: 376

cebador inverso: 5'-tttcctcttcataaacccagtctgg-3' SEQ ID NO: 377

2. cebador directo: 5'-ttgaaacaaagaccaggagatccacc-3' SEQ ID NO: 378

cebador inverso: 5'-agatggcaagtaacacacttcttgc-3' SEQ ID NO: 379

3. cebador directo: 5'-gaagaaacatctacagaattagcattgg-3' SEQ ID NO: 380

cebador inverso: 5'-cacatttgaaaagaccagttccagatgc-3' SEQ ID NO: 381

4. cebador directo: 5'-agattacagctgtcagaaaattcatagaaatgg-3' SEQ ID NO: 382

cebador inverso: 5'-atataaggttttcagattctgatacaggc-3' SEQ ID NO: 383

Estas PCR generan cuatro fragmentos solapantes, que se aíslan y secuencian según protocolos convencionales usando los cebadores de PCR, y de ese modo proporcionan la secuencia de ADNc que codifica para FAPalfa de macaco. Para generar un constructo para la expresión de FAPalfa de macaco se obtiene un fragmento de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 384 y 385). Este constructo contiene la secuencia codificante completa de FAPalfa de macaco seguida por un codón de terminación. También se diseña el fragmento de síntesis génica para contener un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo y sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento que contiene el ADNc. Los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se usan en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de EcoRI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

6.16 Análisis mediante citometría de flujo de especificidad entre especies de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana

Con el fin de someter a prueba la especificidad entre especies de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de FAPalfa humana se investiga la capacidad de los constructos para unirse a FAPalfa de macaco y CD3 de macaco, respectivamente, mediante análisis de FACS. Con este fin se usan las células CHO transfectadas con FAPalfa de macaco tal como se describió en el ejemplo 6.15 y la línea de células T de macaco 4119LnPx (amablemente proporcionada por el Prof. Fickenscher, Hygiene Institute, Virology, Erlangen-Nuernberg; publicada en Knappe A, *et al.*, y Fickenscher H., Blood 2000, 95, 3256-61). Se incuban 200.000 células de las líneas celulares respectivas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos específicos entre especies. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión del constructo con un anticuerpo murino frente a penta-His (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectan anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa sobrenadante de células no transfectadas como control negativo.

Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de

fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

La unión específica entre especies de las moléculas de cadena sencilla indicadas anteriormente pudo detectarse claramente tal como se muestra en la figura 11. En el análisis de FACS todos los constructos mostraron unión a CD3 de macaco y FAPA de macaco en comparación con el control negativo.

7. Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano

7.1 Generación de células CHO que expresan c-MET humano

Se obtiene la secuencia codificante de c-MET humano tal como se publica en GenBank (número de registro NM_000245) mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante de la proteína de c-MET humano y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 368 y 387). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se usan en los siguientes procedimientos de clonación. Se eliminan sitios de restricción mediante mutación silenciosa de la secuencia codificante en el fragmento de síntesis génica. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de EcoRI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

7.2 Generación de una proteína de fusión de c-MET humano soluble

Se usa la secuencia codificante modificada de c-MET humano tal como se describió en el ejemplo 7.1 para la construcción de una secuencia de ADNc artificial que codifica para una proteína de fusión soluble de c-MET humano y Fc de IgG1 murina. Para generar un constructo para la expresión de la proteína de fusión de c-MET humano soluble se obtiene un fragmento de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 388 y 389). Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante de la proteína de c-MET humano desde el aminoácido 1 hasta el 932 correspondiente al péptido señal y los dominios extracelulares de c-MET humano, seguido en marco por la secuencia codificante de un Ser_1-Gly_4-Ser_1-ligador artificial, seguido en marco por la secuencia codificante de la región de bisagra y la parte de Fc-gamma de IgG1 murina, seguido en marco por la secuencia codificante de una cola de 6 histidinas y un codón de terminación. También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se usan en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de EcoRI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo todos los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario se hacen crecer las células en frascos rotativos con medio de soja líquido HyQ PF CHO libre de nucleósidos (con L-glutamina 4,0 mM con Pluronic F-68 al 0,1%; HyClone) durante 7 días antes de la recogida. Se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante que contiene la proteína expresada a -20ºC. Alternativamente se usa un clon del plásmido de expresión con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia para transfección y expresión de proteína en el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) según el protocolo del fabricante. Se obtiene sobrenadante que contiene la proteína expresada, se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante a -20ºC.

Para la purificación de la proteína de fusión de c-MET humano soluble se prepara una columna de afinidad de Fc de cabra anti-ratón según protocolos convencionales usando un anticuerpo específico de fragmento Fc de IgG de cabra anti-ratón purificado por afinidad comercialmente disponible con reacción cruzada mínima frente a proteínas séricas humanas, bovinas y equinas (Jackson ImmunoResearch Europe Ltd.). Usando esta columna de afinidad se aísla la proteína de fusión fuera del sobrenadante de cultivo celular en un sistema Äkta Explorer (GE Amersham) y se eluye

mediante ácido cítrico. Se neutraliza y se concentra el eluato.

7.3 Generación de células CHO que expresan c-MET murino

Se usa la secuencia de c-MET murino (NM_008591 proto-oncogén met de *Mus musculus* (Met), ARNm, Centro Nacional para Información Biotecnológica, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez) para obtener una molécula de ADNc sintética mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener la secuencia codificante de una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak, seguido en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG, seguido en marco por la secuencia codificante completa del c-MET murino maduro (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 390 y 391). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se eliminan sitios de restricción internos mediante mutación silenciosa de la secuencia codificante en el fragmento de síntesis génica. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

7.4 Generación de células CHO que expresan un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

Se obtiene la secuencia codificante de un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener la secuencia codificante de una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak, seguido en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG, seguido en marco por la secuencia codificante de la cadena alfa del dominio sema de c-MET murino maduro seguido en marco por c-MET humano de la cadena beta del dominio sema hasta el codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 392 y 393). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se eliminan sitios de restricción internos mediante mutación silenciosa de la secuencia codificante en el fragmento de síntesis génica. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

7.5 Generación de células CHO que expresan un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

Se obtiene la secuencia codificante de un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener la secuencia codificante de una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak, seguido en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG, seguido en marco por la secuencia codificante de la cadena alfa del dominio sema de c-MET humano maduro, seguido en marco por c-MET murino de la cadena beta del dominio sema hasta el codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 394 y 395). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se eliminan sitios de restricción internos mediante mutación silenciosa de la secuencia codificante en el fragmento de síntesis génica. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

7.6 Inmunización de ratones usando una proteína de fusión de c-MET humano soluble

Se inmunizan ratones F1 de doce semanas de edad de cruces BALB/c x C57BL/6 con la proteína de fusión de c-MET humano soluble tal como se describió en el ejemplo 7.2. Para ello para cada animal se mezclan 40 μg de la proteína de fusión de c-MET humano soluble con 10 nmol de un CpG-oligonucleótido modificado con tioato (5'-tccatgacgttcctgatgct-3') en 300 μl de PBS y se inyectan por vía intraperitoneal. Los ratones reciben inmunizaciones de refuerzo después de 21, 42 y opcionalmente 63 días de la misma manera. Diez días después de la primera inmunización de refuerzo, se extraen muestras de sangre y se someten a prueba los títulos séricos de anticuerpo contra c-MET humano mediante citometría de flujo según protocolos convencionales. Para ello se incuban 200.000 células de las células CHO transfectadas con c-MET humano tal como se describe en el ejemplo 7.17 durante 30 min sobre hielo con 50 μl de suero de los animales inmunizados diluido 1:1000 en PBS con FCS al 2%. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión de anticuerpos séricos con un anticuerpo específico de Fc-gamma de ratón (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa suero de los animales obtenido antes de la inmunización como control negativo. Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Se usan animales que demuestran reactividad en suero significativa contra c-MET humano tal como se determina mediante el análisis de FACS en el experimento posterior.

7.7 Generación de una biblioteca de scFV de anticuerpos murinos inmunitarios: Construcción de una biblioteca de anticuerpos combinatoria y presentación en fago

Tres días después de la última inmunización de refuerzo se recogen esplenocitos de animales reactivos para la preparación de ARN total según protocolos convencionales.

Se construye una biblioteca de fragmentos de ADN de región variable de cadena pesada (VH) de Ig y región variable de cadena ligera (kappa) (VK) de inmunoglobulina (Ig) murina mediante RT-PCR con ARN de bazo murino usando cebadores específicos de VK y VH. Se sintetiza ADNc según protocolos convencionales, véase el ejemplo 2.7.

Se ligan 450 ng de los fragmentos de cadena ligera kappa (digeridos con SacI-SpeI) con 1400 ng del fagémido pComb3H5Bhis (digerido con SacI-SpeI; fragmento grande). Después se transforma la biblioteca de anticuerpos combinatoria resultante en 300 μl de células de *Escherichia coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 μFD, 200 Ohm, Gene-pulser de Biorad) dando como resultado un tamaño de biblioteca de más de 10^7 clones independientes. Después de una hora de expresión de fenotipo, se seleccionan transformantes positivos por su resistencia a carbenicilina codificada por el vector pComb3H5BHis en 100 ml de cultivo en Super Broth (SB) líquido durante la noche. Después se recogen las células mediante centrifugación y se lleva a cabo la preparación de plásmidos usando un kit de preparación de plásmidos comercialmente disponible (Qiagen).

Se ligan 2800 ng de este ADN de plásmido que contiene la biblioteca de VK (digerido con XhoI-BstEII; fragmento grande) con 900 ng de los fragmentos V de cadena pesada (digeridos con XhoI-BstEII) y se transforman de nuevo en dos alícuotas de 300 μl de células de *E. coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 μFD, 200 Ohm) dando como resultado un tamaño de biblioteca de scFv de VH-VK total (fragmento variable de cadena sencilla) de más de 10^7 clones independientes.

Después de la expresión de fenotipo y lenta adaptación a carbenicilina, se transfieren las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos en medio de selección de SB-carbenicilina (SB con carbenicilina 50 μg/ml). Después se infectan las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos con una dosis infecciosa de 10^{12} partículas de fago cooperador VCSM13 dando como resultado la producción y secreción de fago M13 filamentoso, en el que cada partícula de fago contiene ADN de pComb3H5BHis monocatenario que codifica para un fragmento de scFv murino y presenta la proteína de scFv correspondiente como fusión de traducción con una proteína de recubrimiento de fago III. Más tarde se usa esta combinación de fagos que presenta la biblioteca de anticuerpos para la selección de entidades de unión a antígeno.

7.8 Selección basada en presentación en fago de elementos de unión a diana proximales a la membrana con células CHO que expresan el antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

Se recoge la biblioteca de fagos que porta el repertorio de scFv clonado del sobrenadante de cultivo respectivo mediante precipitación con PEG8000/NaCl y centrifugación. Se resuspenden aproximadamente de 10^{11} a 10^{12} partículas de fago de scFv en 0,4 ml de PBS/BSA al 0,1% y se incuban con de 10^5 a 10^7 células CHO que expresan el antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describe en el ejemplo 7.17 durante 1 hora sobre hielo con agitación lenta. Se hacen crecer previamente estas células CHO, se recogen mediante centrifugación, se lavan en PBS y se resuspenden en PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na). Se eliminan fagos de scFv que no se unen específicamente a las células CHO mediante hasta cinco etapas de lavado

con PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na). Después de lavar, se eluyen entidades de unión de las células resuspendiendo las células en HCl-glicina pH 2,2 (incubación de 10 min con posterior agitación con vórtex) y después de la neutralización con Tris 2 M pH 12, se usa el eluato para la infección de un cultivo de *E. coli* XL1 Blue sin infectar reciente (DO600 > 0,5). Se selecciona de nuevo el cultivo de *E. coli* que contiene células de *E. coli* satisfactoriamente transducidas con una copia de fagémido, que codifica para un fragmento de scFv murino, por su resistencia a carbenicilina y posteriormente se infecta con fago cooperador VCMS 13 para comenzar la segunda ronda de presentación de anticuerpos y selección *in vitro*. Normalmente se lleva a cabo un total de 4 a 5 rondas de selecciones.

7.9 Examen para detectar elementos de unión a diana proximales a la membrana con células CHO que expresan el antígeno c-MET humano, el antígeno c-MET murino, el antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos y el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

Se aísla ADN de plásmido correspondiente a 4 y 5 rondas de cribado a partir de cultivos de *E. coli* después de la selección. Para la producción de proteína de scFv soluble, se escinden fragmentos de ADN de VH-VL de los plásmidos (Xhol-Spel). Se clonan estos fragmentos a través de los mismos sitios de restricción en el plásmido pComb3H5BFlag/His que se diferencia del pComb3H5BHis original en que el constructo de expresión (por ejemplo scFv) incluye una etiqueta Flag (TGDYKDDDDK) entre el scFv y la cola His6 y se delecionan las proteínas de fago adicionales. Después de la ligación, se transforma cada combinación (diferentes rondas de cribado) de ADN de plásmido en 100 μl de *E. coli* TG1 o XLI blue competentes para choque térmico y se siembran en placa sobre carbenicilina-agar LB. Se escogen colonias individuales en 100 μl de LB-carb (LB con carbenicilina 50 μg/ml).

Después de la inducción con IPTG 1 mM, *E. coli* transformadas con pComb3H5BFlag/His que contiene un segmento de VL y VH producen scFv soluble en cantidades suficientes. Debido a una secuencia señal adecuada, el scFv se exporta al interior del periplasma en el que se pliega en una conformación funcional.

Se escogen colonias bacterianas de *E. coli* individuales a partir de las placas de transformación para preparaciones periplasmáticas a pequeña escala y se hacen crecer en medio SB (por ejemplo 10 ml) complementado con $MgCl_2$ 20 mM y carbenicilina 50 μg/ml y se redisuelven en PBS (por ejemplo 1 ml) después de la recogida. Se aplica un choque de temperatura mediante cuatro rondas de congelación a -70ºC y descongelación a 37ºC mediante lo cual se destruye la membrana exterior de las bacterias y se liberan las proteínas periplasmáticas solubles incluyendo los scFv en el sobrenadante. Después de la eliminación de células intactas y residuo celular mediante centrifugación, se recoge el sobrenadante que contiene los scFv murinos anti-c-MET humano y se usa para examen adicional.

Se realiza examen de los scFV aislados para detectar elementos de unión a diana proximales a la membrana mediante citometría de flujo con células CHO que expresan el antígeno c-MET humano tal como se describe en el ejemplo 7.17, el antígeno c-MET murino tal como se describe en el ejemplo 7.17, el antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describe en el ejemplo 7.17 y el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describe en el ejemplo 7.17.

Para la citometría de flujo se incuban $2,5x10^5$ células de las líneas celulares respectivas con 50 μl de sobrenadante. Se detecta la unión de los constructos con un anticuerpo anti-His (anticuerpo frente a penta-His, libre de BSA, Qiagen GmbH, Hilden, RFA) a 2 μg/ml en 50 μl de PBS con FCS al 2%. Como reactivo de segunda etapa se usa un fragmento F(ab')2 purificado por afinidad conjugado con R-ficoeritrina, IgG de cabra anti-ratón (específica de fragmento Fc-gamma), diluido 1:100 en 50 μl de PBS con FCS al 2% (Dianova, Hamburgo, RFA). Se miden las muestras con un instrumento FACSscan (BD biosciences, Heidelberg, RFA).

Sólo se seleccionan para su uso adicional constructos que muestran unión a células CHO que expresan el antígeno c-MET humano y muestran unión a células CHO que expresan el antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos y no muestran unión a células CHO que expresan el antígeno c-MET murino y además no muestran unión a células CHO que expresan el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos.

Se generaron scFv específicos para epítopos proximales a la membrana de c-MET humano tal como se describió anteriormente y se designan tal como se expone en la siguiente tabla 6:

Tabla 6: Designación de fragmentos de anticuerpos de cadena sencilla

SEQ ID (nucl/prot)	Designación
734/733	ME06F2HL
720/719	ME06E10HL
706/705	ME06D2HL
692/691	ME06D1HL
664/663	ME06C7HL
650/649	ME06C6HL
678/677	ME06B7HL
636/635	ME05F6HL

622/621	ME05B7HL
608/607	ME99B1HL
594/593	ME75H6HL

La unión a diana proximal a la membrana de las moléculas de cadena sencilla indicadas anteriormente pudo detectarse claramente tal como se muestra en la figura 16. En el análisis de FACS todos los constructos mostraron unión al antígeno c-MET humano y mostraron unión al antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos y no mostraron unión al antígeno c-MET murino y tampoco mostraron unión al antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos en comparación con el control negativo.

7.10 Generación de equivalentes humanos/humanizados de scFv no humanos frente a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano

Se alinea la región VH de un scFv murino anti-c-MET frente a un epítopo diana proximal a la membrana de c-MET humano contra secuencias de aminoácidos de línea germinal de anticuerpo humano. Se elige la secuencia de VH de línea germinal de anticuerpo humano que tiene la homología más próxima con la VH no humana y se realiza una alineación directa de las dos secuencias de aminoácidos. Hay varios residuos de región de marco de la VH no humana que se diferencian de las regiones de marco de VH humana ("diferentes posiciones de región de marco"). Algunos de estos residuos pueden contribuir a la unión y actividad del anticuerpo frente a su diana.

Para construir una biblioteca que contiene las CDR murinas y en cada posición de región de marco que se diferencia de la secuencia de VH humana elegida ambos residuos posibles (el residuo de aminoácido humano y el murino materno), se sintetizan oligonucleótidos degenerados. Estos oligonucleótidos incorporan en las posiciones diferentes el residuo humano con una probabilidad del 75% y el residuo murino con una probabilidad del 25%. Para una VH humana, por ejemplo, tienen que sintetizarse seis de estos oligonucleótidos que se solapan en un tramo terminal de aproximadamente 20 nucleótidos. Para ello uno de cada dos cebadores es un cebador antisentido. Se delecionan sitios de restricción dentro de los oligonucleótidos necesarios la clonación posterior.

Estos cebadores pueden tener una longitud de 60 a 90 nucleótidos, dependiendo del número de cebadores que se necesitan para abarcar la secuencia V completa.

Se mezclan estos por ejemplo seis cebadores en cantidades iguales (por ejemplo 1 μl de cada cebador (disoluciones madre de cebadores de 20 a 100 μM) con respecto a 20 μl de reacción PCR) y se añaden a una mezcla de PCR que consiste en tampón para PCR, nucleótidos y Taq polimerasa. Se incuba esta mezcla a 94ºC durante 3 minutos, 65ºC durante 1 minuto, 62ºC durante 1 minuto, 59ºC durante 1 minuto, 56ºC durante 1 minuto, 52ºC durante 1 minuto, 50ºC durante 1 minuto y a 72ºC durante 10 minutos en un ciclador de PCR. Posteriormente se hace correr el producto en una electroforesis en gel de agarosa y se aísla el producto de un tamaño de desde 200 hasta 400 pares de bases del gel según métodos convencionales.

Después se usa este producto de PCR como molde para una reacción PCR convencional usando cebadores que incorporan sitios de restricción para clonación N-terminales y C-terminales adecuados. Se aísla fragmento de ADN del tamaño correcto (para una VH de aproximadamente 350 nucleótidos) mediante electroforesis en gel de agarosa según métodos convencionales. De esta manera se amplifica suficiente fragmento de ADN de VH. Este fragmento de VH es ahora una combinación de fragmentos de VH que tienen cada uno una cantidad diferente de residuos humanos y murinos en las posiciones de región de marco diferentes respectivas (combinación de VH humanizada). Se realiza el mismo procedimiento para la región VL del scFv murino anti-c-MET frente a un epítopo diana proximal a la membrana de c-MET humano (combinación de VL humanizada).

Después se combina la combinación de VH humanizada con la combinación de VL humanizada en el vector de presentación en fago pComb3H5Bhis para formar una biblioteca de scFv funcionales de la que se seleccionan, después de presentación en fago filamentoso, elementos de unión anti-c-MET frente a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano, se examinan, se identifican y se confirman tal como se describió anteriormente para el scFV no humano (murino) parental anti-c-MET. Luego se analizan clones individuales para determinar propiedades y secuencia de aminoácidos favorables. Se prefieren aquellos scFv que son más próximos en cuanto a la homología de secuencia de aminoácidos a segmentos V de línea germinal humana.

Se convierten scFv humanos/humanizados anti-c-MET frente a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes y se caracterizan adicionalmente tal como sigue.

7.11 Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano

Se convierten scFv anti-c-MET frente a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano con propiedades y secuencia de aminoácidos favorables en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes uniéndolos a través de un Gly_4Ser_1-ligador con el I2C de scFv específico de CD3 (SEQ ID NO: 185) para dar como resultado constructos con la disposición de dominios $VH_{c\text{-}MET}$ - $(Gly_4Ser_1)_3$ - $VL_{c\text{-}MET}$ - $Ser_1Gly_4Ser_1$ - VH_{CD3} - $(Gly_4Ser_1)_3$ - VL_{CD3}.

Se diseñaron anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano tal como se expone en la siguiente tabla 7:

Tabla 7: Formatos de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano

SEQ ID (nucl/prot)	Formatos de constructos de proteínas (N → C)
512/511	ME86H11HLxI2CHL
526/525	ME62A12HLxI2CHL
540/539	ME63F2HLxI2CHL
554/553	ME62D11HLxI2CHL
568/567	ME62C10HLxI2CHL
582/581	ME62A4HLxI2CHL

Alternativamente pueden generarse constructos adicionales con diferentes disposiciones de dominios según protocolos convencionales. Para la expresión en células CHO las secuencias codificantes de (i) una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina N-terminal que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak y (ii) una cola His6 C-terminal seguida por un codón de terminación se unen ambos en marco a la secuencia de nucleótidos que codifica para los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla antes de la inserción del fragmento de ADN resultante tal como se obtiene mediante síntesis génica en el sitio de clonación múltiple del vector de expresión pEF-DHFR (Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

7.12 Expresión y purificación de moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidas a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano

Se expresan moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla en células de ovario de hámster chino (CHO). Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica de los constructos mediante adición de concentraciones crecientes de MTX hasta concentraciones finales de MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario se recoge sobrenadante de cultivo celular y se usa en los experimentos posteriores. Para generar sobrenadante para purificación después de dos pases de cultivo estacionario se hacen crecer las células en frascos rotativos con medio de soja líquido HyQ PF CHO libre de nucleósidos (con L-glutamina 4,0 mM con Pluronic F-68 al 0,1%; HyClone) durante 7 días antes de la recogida. Se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante que contiene la proteína expresada a -20ºC. Alternativamente, se expresan transitoriamente constructos en células HEK 293. Se realiza la transfección con reactivo 293fectin (Invitrogen, n.º 12347-019) según el protocolo del fabricante. Además se expresan alternativamente los constructos en células CHO deficientes en DHFR transfectadas transitoriamente usando por ejemplo reactivo de transfección FuGENE® HD (Roche Diagnostics GmbH, n.º de cat. 04709691001) según el protocolo del fabricante.

Se usan el sistema Akta® Explorer (GE Health Systems) y el software Unicorn® para cromatografía. Se realiza cromatografía de afinidad por metales inmovilizados (“IMAC”) usando un Fractogel EMD chelate® (Merck) que se carga con $ZnCl_2$ según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se equilibra la columna con tampón A (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M) y se aplica el sobrenadante de cultivo celular (500 ml) a la columna (10 ml) a una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se lava la columna con tampón A para eliminar muestra no unida. Se eluye la proteína unida usando un gradiente en dos etapas de tampón B (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M, imidazol 0,5 M) según el siguiente procedimiento:

Etapa 1: el 20% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Etapa 2: el 100% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Se combinan las fracciones de proteína eluidas de la etapa 2 para purificación adicional. Todos los productos químicos son de calidad para investigación y se adquieren de Sigma (Deisenhofen) o Merck (Darmstadt).

Se realiza cromatografía de filtración en gel en una columna de calidad preparativa HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE/Amersham) equilibrada con tampón de equi. (citrato 25 mM, lisina 200 mM, glicerol al 5%, pH 7,2). Se someten las muestras de proteína eluidas (velocidad de flujo de 1 ml/min) a SDS-PAGE convencional e inmunotransferencia de tipo Western para la detección. Antes de la purificación, se calibra la columna para la determinación del peso molecular (kit de marcador de peso molecular, Sigma MW GF-200). Se determinan concentraciones de proteínas usando DO 280 nm.

Se analiza la proteína de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla purificada en SDS PAGE en condiciones

reductoras realizadas con geles de Bis Tris al 4-12% de colada previa (Invitrogen). Se realizan la preparación de muestras y la aplicación según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se determina el peso molecular con patrón de proteínas MultiMark (Invitrogen). Se tiñe el gel con Coomassie coloidal (protocolo de Invitrogen). La pureza de la proteína aislada es normalmente >95% tal como se determina mediante SDS-PAGE.

El anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tiene un peso molecular de aproximadamente 52 kDa en condiciones nativas tal como se determina mediante filtración en gel en PBS.

Se realiza inmunotransferencia de tipo Western usando una membrana Optitran® BA-S83 y el módulo de transferencia de Invitrogen según el protocolo proporcionado por el fabricante. El anticuerpo usado se dirige contra la cola de His (Penta His, Qiagen) y se usa una Ig de cabra anti-ratón marcada con fosfatasa alcalina (AP) (Sigma) como reactivo de segunda etapa, y BCIP/NBT (Sigma) como sustrato. Una banda detectada a 52 kD corresponde a anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla purificados.

7.13 Análisis de unión mediante citometría de flujo de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano

Con el fin de someter a prueba la funcionalidad de constructos de anticuerpos biespecíficos con respecto a la capacidad para unirse a CD3 y a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano, respectivamente, se realiza un análisis de FACS. Con este fin se usan células CHO transfectadas con c-MET humano tal como se describe en el ejemplo 7.17 y la línea celular de leucemia de células T positivas para CD3 humano HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, ACC483). Para la confirmación de la unión a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano se usan, además, células CHO que expresan el antígeno c-MET murino tal como se describe en el ejemplo 7.17, células CHO que expresan el antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describe en el ejemplo 7.17 y células CHO que expresan el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describe en el ejemplo 7.17. Se incuban 200.000 células de las líneas celulares respectivas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión del constructo con un anticuerpo murino frente a penta-His (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectan anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa sobrenadante de células no transfectadas como control negativo.

Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Sólo se seleccionan para su uso adicional aquellos constructos que muestran unión biespecífica a CD3 humano así como a c-MET humano y no se unen ni al antígeno c-MET murino ni al antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos.

La unión biespecífica de las moléculas de cadena sencilla indicadas anteriormente pudo detectarse claramente tal como se muestra en la figura 13. En el análisis de FACS todos los constructos mostraron unión a CD3 humano y c-MET humano en comparación con el control negativo. La unión a diana proximal a la membrana de las moléculas de cadena sencilla indicadas anteriormente pudo detectarse claramente tal como se muestra en la figura 14. En el análisis de FACS todos los constructos mostraron unión al antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos y no mostraron unión al antígeno c-MET murino y además no mostraron unión al antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos en comparación con el control negativo. Se confirmó la expresión de los antígenos c-MET mediante detección con un anticuerpo M2 anti-FLAG tal como se describe en el presente documento. En el análisis de FACS también mostrado en la figura 14, células CHO transfectadas con el antígeno c-MET murino, el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos y el antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos, respectivamente, mostraron expresión comparable de los antígenos tal como se detecta con el anticuerpo anti-FLAG.

7.14 Bioactividad de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano

Se analiza la bioactividad de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla generados mediante ensayos de citotoxicidad *in vitro* de liberación de cromo 51 (^{51}Cr) usando las células CHO transfectadas con c-MET humano descritos en el ejemplo 7.17. Para confirmar que sólo se recluta bioactividad significativa mediante unión a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano se usan, además, células CHO que expresan c-MET murino y el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos, respectivamente, ambos tal como se describe en el ejemplo 7.17. Como células efectoras se usan PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas.

Se obtienen PBMC humanas estimuladas de la siguiente manera:

Se recubre una placa Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmunster) con un anticuerpo específico anti-CD3 comercialmente disponible (por ejemplo OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 μg/ml durante 1 hora a 37ºC. Se elimina proteína no unida mediante una etapa de lavado con PBS. Se aíslan las PBMC recientes de sangre periférica (30 - 50 ml de sangre humana) mediante centrifugación en gradiente de Ficoll según protocolos convencionales. Se añaden 3-5 x 10^7 PBMC a la placa Petri previamente recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / FCS al 10% / IL-2 20 U/ml (Proleukin, Chiron) y se estimulan durante 2 días. En el tercer día se recogen las células y se lavan una vez con RPMI 1640. Se añade IL 2 hasta una concentración final de 20 U/ml y se cultivan de nuevo las células durante un día en el mismo medio de cultivo celular que anteriormente.

Mediante reducción de células T CD4+ y células NK CD56+ según protocolos convencionales se enriquecen linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+.

Se lavan las células diana dos veces con PBS y se marcan con 11,1 MBq de ^{51}Cr en un volumen final de 100 μl de RPMI con FCS al 50% durante 60 minutos a 37ºC. Posteriormente se lavan las células diana marcadas 3 veces con 5 ml de RPMI y después se usaron en el ensayo de citotoxicidad. El ensayo se realiza en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 250 μl de RPMI complementado (tal como anteriormente) con una razón de E:T de 10:1. Se aplican sobrenadante de células que expresan las moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla en una concentración final de 50% y 20 diluciones triples del mismo. El tiempo de ensayo es de 18 horas. Se mide la citotoxicidad como valores relativos de cromo liberado en el sobrenadante relacionados con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Todas las mediciones se realizan por cuadruplicado. Se realiza la medición de la actividad de cromo en los sobrenadantes con un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Colonia, Alemania). Se realiza el análisis de los datos experimentales con Prism 4 para Windows (versión 4.02, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Las curvas de dosis-respuesta sigmoideas tienen normalmente valores de R^2 >0,90 tal como se determina mediante el software.

Sólo se seleccionan para su uso adicional aquellos constructos que muestran potente reclutamiento de actividad citotóxica de células T efectoras contra células diana positivas para c-MET.

Tal como se muestra en la figura 15 todos los anticuerpos biespecíficos generados dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano demostraron actividad citotóxica contra células diana positivas para c-MET humano provocado por PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas pero no reclutaron actividad citotóxica significativa contra células diana positivas para c-MET murino y células diana positivas para el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos. De ese modo se confirmó el reclutamiento específico de actividad citotóxica a través de unión a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano.

7.15 Generación de células CHO que expresan c-MET de macaco

Se obtiene la secuencia de ADNc de c-MET de macaco mediante un conjunto de 5 PCR con ADNc de hígado de mono macaco preparado según protocolos convencionales. Se usan las siguientes condiciones de reacción: 1 ciclo a 94ºC durante 2 minutos seguido por 40 ciclos con 94ºC durante 1 minuto, 56ºC durante 1 minuto y 72ºC durante 3 minutos seguido por un ciclo terminal de 72ºC durante 3 minutos y los siguientes cebadores:

1. cebador directo: 5'-aggaattcaccatgaaggcccccgctgtgcttgcacc-3' SEQ ID NO: 396

cebador inverso: 5'-ctccagaggcatttccatgtagg-3' SEQ ID NO: 397

2. cebador directo: 5'-gtccaaagggaaactctagatgc-3' SEQ ID NO: 398

cebador inverso: 5'-ggagacactggatgggagtccagg-3' SEQ ID NO: 399

3. cebador directo: 5'-catcagagggtcgcttcatgcagg-3' SEQ ID NO: 400

cebador inverso: 5'-gctttggttttcaggggggagttgc-3' SEQ ID NO: 401

4. cebador directo: 5'-atccaaccaaatcttttattagtggtgg-3' SEQ ID NO: 402

cebador inverso: 5'-gacttcattgaaatgcacaatcagg-3' SEQ ID NO: 403

5. cebador directo: 5'-tgctctaaatccagagctggtcc-3' SEQ ID NO: 404

cebador inverso: 5'-gtcagataagaaattccttagaatcc-3' SEQ ID NO: 405

Estas PCR generan cinco fragmentos solapantes, que se aíslan y secuencian según protocolos convencionales usando los cebadores de PCR, y de ese modo proporcionan una parte de la secuencia de ADNc que codifica para c-MET de macaco desde el codón 10 del péptido líder hasta el último codón de la proteína madura. Para generar un constructo para la expresión de c-MET de macaco se obtiene un fragmento de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 406 y 407). En este constructo la secuencia codificante de c-MET de macaco desde el aminoácido 10 del péptido

líder hasta el último aminoácido de la proteína de c-MET madura seguido por un codón de terminación se fusiona en marco con la secuencia codificante de los aminoácidos 1 a 9 del péptido líder de la proteína de c-MET humano. También se diseña el fragmento de síntesis génica para contener un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo y sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento que contiene el ADNc. Los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se usan en los siguientes procedimientos de clonación. Se eliminan sitios de restricción internos mediante mutación silenciosa de la secuencia codificante en el fragmento de síntesis génica. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de EcoRI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

7.16 Análisis mediante citometría de flujo de especificidad entre especies de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano

Con el fin de someter a prueba la especificidad entre especies de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de c-MET humano se investiga la capacidad de los constructos para unirse a c-MET de macaco y CD3 de macaco, respectivamente, mediante análisis de FACS. Con este fin se usan las células CHO transfectadas con c-MET de macaco tal como se describe en el ejemplo 7.17 y la línea de células T de macaco 4119LnPx (amablemente proporcionada por el Prof. Fickenscher, Hygiene Institute, Virology, Erlangen- Nuernberg; publicada en Knappe A, *et al.*, y Fickenscher H., Blood 2000, 95, 3256-61). Se incuban 200.000 células de las líneas celulares respectivas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos específicos entre especies. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión del constructo con un anticuerpo murino frente a penta-His (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectan anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa sobrenadante de células no transfectadas como control negativo. Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan la tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

La unión específica entre especies de las moléculas de cadena sencilla indicadas anteriormente pudo detectarse claramente tal como se muestra en la figura 13. En el análisis de FACS todos los constructos mostraron unión a CD3 de macaco y c-MET de macaco en comparación con el control negativo.

7.17 Generación de células CHO con expresión potenciada de dominios extracelulares de c-MET humano, c-MET de macaco, c-MET murino, c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos y c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos, respectivamente

Se usan las secuencias codificantes modificadas de c-MET humano, c-MET de macaco, c-MET murino, c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos y c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describió anteriormente para la construcción de secuencias de ADNc artificiales que codifican para proteínas de fusión de los dominios extracelulares de c-MET humano, c-MET de macaco, c-MET murino, c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos y c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos, respectivamente, con una variante truncada de EpCAM humano. Para generar constructos para la expresión de estas proteínas de fusión de c-MET, se obtienen fragmentos de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (el ADNc y secuencias de aminoácidos de los constructos se indican en SEQ ID NO: 489 y 490 para c-MET humano, 491 y 492 para c-MET de macaco, 493 y 494 para c-MET murino, 495 y 496 para c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos y 497 y 498 para c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos). Se diseñan los fragmentos de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo, seguido por la secuencia codificante de un péptido líder de inmunoglobulina de 19 aminoácidos, seguido en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG (sólo en el caso de los constructos murino y humano mutado y murino mutado), seguido en marco por la secuencia codificante de los dominios extracelulares de c-MET humano, c-MET de macaco, c-MET murino, c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos y c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos, respectivamente, seguido en marco por la secuencia codificante de un Ser_1-Gly_4-Ser_1-Gly_1-ligador artificial, seguido en marco por la secuencia codificante del dominio transmembrana y dominio intracelular de EpCAM humano (tal como se publica en GenBank; número de registro NM_002354; aminoácidos 266 a 314 [contando desde el codón de iniciación] excepto por una mutación puntual en la posición 279 con isoleucina en lugar de valina) y un codón de terminación. También se diseñan los fragmentos de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Los sitios de restricción

introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', se usan en los siguientes procedimientos de clonación. Se clonan los fragmentos de síntesis génica a través de EcoRI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se transfectan clones con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas de los constructos. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica de los constructos mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

8. Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana

8.1 Generación de células CHO que expresan endosialina humana

Se obtiene la secuencia codificante de endosialina humana tal como se publica en GenBank (número de registro NM_020404) mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante de la proteína de endosialina humana, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO 408 y 409). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y XbaI en el extremo 3', se usan en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de EcoRI y XbaI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

8.2 Generación de una proteína de fusión de endosialina humana soluble

Se usa la secuencia codificante de endosialina humana tal como se describe en el ejemplo 8.1 para la construcción de una secuencia de ADNc artificial que codifica para una proteína de fusión soluble de endosialina humana y Fc de IgG1 murina. Para generar un constructo para la expresión de la proteína de fusión de endosialina humana soluble se obtiene un fragmento de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO 410 y 411). Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante de la proteína de endosialina humana desde el aminoácido 1 hasta el 685 correspondiente al péptido señal y los dominios extracelulares de endosialina humana, seguido en marco por la secuencia codificante de un Thr_1-Gly_4-Ser_1-ligador artificial, seguido en marco por la secuencia codificante de la región bisagra y la parte de Fc gamma de IgG1 murina, seguida en marco por la secuencia codificante de una cola de 6 histidinas y un codón de terminación. También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y XbaI en el extremo 3', se usan en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de EcoRI y XbaI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo todos los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario, se hacen crecer las células en frascos rotativos con medio de soja líquido HyQ PF CHO libre de nucleósidos (con L-glutamina 4,0 mM con Pluronic F - 68 al 1%; HyClone) durante 7 días antes de la recogida. Se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante que contiene la proteína expresada a -20°C. Alternativamente, se usa un clon del plásmido de expresión con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia para transfección y expresión de proteína en el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) según el protocolo del fabricante. Se obtiene sobrenadante que contiene la proteína expresada, se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante a -20°C.

Para la purificación de la proteína de fusión de endosialina humana soluble, se prepara una columna de afinidad de Fc de cabra anti-ratón según protocolos convencionales usando un anticuerpo específico de fragmento Fc de IgG de cabra anti-ratón purificado por afinidad comercialmente disponible con mínima reacción cruzada con proteínas

séricas humanas, bovinas y equinas (Jackson ImmunoResearch Europe Ltd.). Usando esta columna de afinidad se aísla la proteína de fusión fuera del sobrenadante de cultivo celular con un sistema Äkta Explorer (GE Amersham) y se eluye mediante ácido cítrico. Se neutraliza y se concentra el eluato.

8.3 Generación de células CHO que expresan el antígeno de endosialina murina

Se usa la secuencia de endosialina murina (NM_054042 antígeno de endosialina de *Mus musculus*, endosialina (Cd248), ARNm; Centro Nacional para la Información Biotecnológica, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez) para obtener una molécula de ADNc sintética mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener la secuencia codificante de una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante completa de endosialina murina madura (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO 412 y 413). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para la expresión aumentada del antígeno mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

8.4 Generación de células CHO que expresan un antígeno de endosialina humana mutada con epítopos distales a la membrana murinos

Se obtiene la secuencia codificante de un antígeno de endosialina humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener la secuencia codificante de una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante del dominio de lectina de tipo C de endosialina murina madura seguida en marco por endosialina humana desde el dominio Sushi/SCR/CCP hasta el codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO 414 y 415). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para la expresión aumentada del antígeno mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

8.5 Generación de células CHO que expresan un antígeno de endosialina murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos

Se obtiene la secuencia codificante de un antígeno de endosialina murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener la secuencia codificante de una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta Flag, seguida en marco por la secuencia codificante del dominio de lectina de tipo C de endosialina humana madura seguida en marco por endosialina murina desde el dominio Sushi/SCR/CCP hasta el codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO 416 y 417). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se eliminan sitios de restricción internos mediante mutación silenciosa de la secuencia codificante en el fragmento de síntesis génica. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para la expresión aumentada del antígeno mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

8.6 Inmunización de ratones usando una proteína de fusión de endosialina humana soluble

Se inmunizan ratones F1 de doce semanas de edad procedentes de cruzamientos BALB/c x C57BL/6 con la proteína de fusión de endosialina humana soluble tal como se describe en el ejemplo 8.2. Para ello, para cada animal se mezclan 40 μg de la proteína de fusión de endosialina humana soluble con 10 nmol de un oligonucleótido CpG modificado con tioato (5'-tccatgacgttcctgatgct-3') en 300 μl de PBS y se les inyecta por vía intraperitoneal. Los ratones reciben inmunizaciones de refuerzo después de 21, 42 y opcionalmente 63 días de la misma manera. Diez días después de la primera inmunización de refuerzo, se extraen muestras de sangre y se someten a prueba los títulos séricos de anticuerpo contra endosialina humana mediante citometría de flujo según protocolos convencionales. Para ello, se incuban 200.000 células de las células CHO transfectadas con endosialina humana tal como se describe en el ejemplo 8.1 durante 30 min en hielo con 50 μl de suero de los animales inmunizados diluidos 1:1000 en PBS con FCS al 2%. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión de anticuerpos en suero con un anticuerpo específico de Fc gamma de ratón (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa el suero de los animales obtenido antes de la inmunización como control negativo.

Se realiza citometría de flujo con un instrumento FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan la tinción con FACS y la medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocols in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Se usan los animales que demuestran una reactividad sérica significativa contra endosialina humana tal como se determina mediante el análisis de FACS en el experimento posterior.

8.7 Generación de una biblioteca de ScFv de anticuerpos murinos inmunitarios: Construcción de una biblioteca combinatoria de anticuerpos y presentación en fago

Tres días después de la última inmunización de refuerzo, se recogen esplenocitos de animales reactivos para la preparación de ARN total según protocolos convencionales.

Se construye una biblioteca de fragmentos de ADN de región variable (VK) de cadena ligera (kappa) de inmunoglobulina (Ig) y región variable (VH) de cadena pesada de Ig mediante RT-PCR con ARN de bazo murino usando cebadores específicos de VK y VH. Se sintetiza ADNc según protocolos convencionales, véase el ejemplo 2.7.

Se ligan 450 ng de los fragmentos de cadena ligera kappa (digeridos con SacI-SpeI) con 1400 ng del fagémido pComb3H5Bhis (digerido con SacI-SpeI; fragmento grande). Entonces se transforma la biblioteca combinatoria de anticuerpos dando como resultado 300 μl de células de *Escherichia coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 μFD, 200 Ohm, Gene-pulser de Biorad) dando como resultado un tamaño de biblioteca de más de 10^7 clones independientes. Después de una hora de expresión de fenotipo, se seleccionan transformantes positivos por su resistencia a carbenicilina codificada por el vector pComb3H5BHis en 100 ml de cultivo en Super Broth (SB) líquido durante la noche. Después se recogen las células mediante centrifugación y se lleva a cabo preparación de plásmidos usando un kit de preparación de plásmidos comercialmente disponible (Qiagen).

Se ligan 2800 ng de este ADN de plásmido que contiene la biblioteca de VK (digerido con XhoI-BstEII; fragmento grande) con 900 ng de los fragmentos V de cadena pesada (digerido con XhoI-BstEII) y se transforman de nuevo en dos alícuotas de 300 μl de células de *E. coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 μFD, 200 Ohm) dando como resultado un tamaño de biblioteca de scFv de VH-VK total (fragmento variable de cadena sencilla) de más de 10^7 clones independientes.

Después de la expresión de fenotipo y lenta adaptación a carbenicilina, se transfieren las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos a medio de selección de SB-carbenicilina (SB con carbenicilina 50 μg/ml). Después se infectan las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos con una dosis infecciosa de 10^{12} partículas de fago cooperador VCSM13 dando como resultado la producción y secreción de fago M13 filamentoso, en el que cada partícula de fago contiene ADN de pComb3H5BHis monocatenario que codifica para un fragmento de scFv murino y presenta la proteína de scFv correspondiente como fusión de traducción con una proteína de recubrimiento de fago III. Más tarde se usa esta combinación de fagos que presenta la biblioteca de anticuerpos para la selección de entidades de unión a antígeno.

8.8 Selección basada en presentación en fago de elementos de unión a diana proximales a la membrana con células CHO que expresan el antígeno de endosialina humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos

Se recoge la biblioteca de fagos que porta el repertorio de scFv clonado del sobrenadante de cultivo respectivo mediante precipitación con PEG8000/NaCl y centrifugación. Se resuspenden aproximadamente de 10^{11} a 10^{12} partículas de fago de scFv en 0,4 ml de PBS/BSA al 0,1% y se incuban con de 10^5 a 10^7 células CHO que expresan el antígeno de endosialina humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describe en el

ejemplo 8.4 durante 1 hora en hielo con agitación lenta. Se hacen crecer previamente estas células CHO, se recogen mediante centrifugación, se lavan en PBS y se resuspenden en PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na). Se eliminan fagos de scFv que no se unen específicamente a las células CHO mediante hasta cinco etapas de lavado con PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na). Después de lavar, se eluyen entidades de unión de las células resuspendiendo las células en HCl-glicina pH 2,2 (incubación de 10 min con posterior agitación con vórtex) y después de la neutralización con Tris 2 M pH 12, se usa el eluato para la infección de un cultivo de *E. coli* XL1 Blue sin infectar nuevo (DO600 > 0,5). Se selecciona de nuevo el cultivo de *E. coli* que contiene células de *E. coli* satisfactoriamente transducidas con una copia de fagémido, que codifica para un fragmento de scFv murino, para determinar la resistencia a carbenicilina y posteriormente se infecta con fago cooperador VCMS 13 para iniciar la segunda ronda de presentación de anticuerpo y selección *in vitro*. Normalmente se llevan a cabo un total de 4 a 5 rondas de selecciones.

8.9 Examen para elementos de unión a diana proximales a la membrana con células CHO que expresan el antígeno de endosialina humana, el antígeno de endosialina murina y el antígeno de endosialina murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos

Se aísla ADN de plásmido correspondiente a 4 y 5 rondas de cribado de cultivos de *E. coli* después de selección. Para la producción de proteína de scFv soluble, se escinden fragmentos de ADN de VH-VL de los plásmidos (XhoI-SpeI). Se clonan estos fragmentos a través de los mismos sitios de restricción en el plásmido pComb3H5BFlag/His que difiere del plásmido original pComb3H5BHis en que el constructo de expresión (por ejemplo scFv) incluye una etiqueta Flag (TGDYKDDDDK) entre el scFv y la cola His6 y se delecionan las proteínas de fago adicionales. Después de ligación, se transforma cada combinación (diferentes rondas de cribado) de ADN de plásmido ADN en 100 μl de *E. coli* TG1 o XLI blue competentes para choque térmico y se siembran en placa sobre carbenicilina LB-agar. Se escogen colonias individuales en 100 μl de LB-carb (LB con carbenicilina 50 μg/ml).

Después de la inducción con IPTG 1 mM, *E. coli* transformadas con pComb3H5BFlag/His que contiene un segmento de VL y VH producen scFv soluble en cantidades suficientes. Debido a una secuencia señal adecuada, el scFv se exporta al interior del periplasma en el que se pliega en una conformación funcional.

Se escogen colonias bacterianas de *E. coli* individuales a partir de las placas de transformación para preparaciones periplasmáticas a pequeña escala y se hacen crecer en medio SB (por ejemplo 10 ml) suplementado con $MgCl_2$ 20 mM y carbenicilina 50 μg/ml (y se redisuelven en PBS (por ejemplo 1 ml) después de la recogida. Se aplica un choque de temperatura mediante cuatro rondas de congelación a -70ºC y descongelación a 37ºC mediante lo cual se destruye la membrana exterior de las bacterias y se liberan las proteínas periplasmáticas solubles incluyendo los scFv en el sobrenadante. Después de la eliminación de células intactas y residuo celular mediante centrifugación, se recoge el sobrenadante que contiene los scFv murinos anti-endosialina humana y se usan para examen adicional.

Se realiza examen de los scFV aislados para detectar elementos de unión a diana proximales a la membrana mediante citometría de flujo con células CHO que expresan el antígeno de endosialina humana tal como se describió en el ejemplo 8.1, el antígeno de endosialina murina tal como se describió en el ejemplo 8.3 y el antígeno de endosialina murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describió en el ejemplo 8.5.

Para la citometría de flujo, se incuban $2,5x10^5$ células de las líneas celulares respectivas con 50 μl de sobrenadante. Se detecta la unión de los constructos con un anticuerpo anti-His (anticuerpo frente a penta-His, libre de BSA, Qiagen GmbH, Hilden, RFA) a 2 μg/ml en 50 μl de PBS con FCS al 2%. Como reactivo de segunda etapa, se usa un fragmento F(ab')2 purificado por afinidad conjugado con R-ficoeritrina, IgG de cabra anti-ratón (específica del fragmento Fc-gamma), diluido 1:100 en 50 μl de PBS con FCS al 2% (Dianova, Hamburgo, RFA). Se miden las muestras con un instrumento FACSscan (BD biosciences, Heidelberg, RFA).

Sólo se seleccionan para uso adicional los constructos que muestran unión a células CHO que expresan el antígeno de endosialina humana y no muestran unión a células CHO que expresan el antígeno de endosialina murina y además no muestran unión a células CHO que expresan el antígeno de endosialina murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos.

8.10 Generación de equivalentes humanos/humanizados de scFv no humanos frente a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana

Se alinea la región VH de un scFv murino anti-endosialina frente a un epítopo diana proximal a la membrana de endosialina humana contra secuencias de aminoácidos de línea germinal de anticuerpo humano. Se elige la secuencia de VH de línea germinal de anticuerpo humano que tiene la homología más próxima con la VH no humana y se realiza una alineación directa de las dos secuencias de aminoácidos. Hay varios residuos de región de marco de la VH no humana que difieren de las regiones de marco de VH humana ("diferentes posiciones de región de marco"). Algunos de estos residuos pueden contribuir a la unión y actividad del anticuerpo frente a su diana.

Para construir una biblioteca que contiene las CDR murinas y en cada posición de región de marco que difiere de la secuencia de VH humana elegida los dos posibles residuos (el residuo de aminoácido humano y murino materno), se sintetizan oligonucleótidos degenerados. Estos oligonucleótidos incorporan en las posiciones diferentes el residuo

humano con una probabilidad del 75% y el residuo murino con una probabilidad del 25%. Para una VH humana por ejemplo tienen que sintetizarse seis de estos oligonucleótidos que solapan en un tramo terminal de aproximadamente 20 nucleótidos. Para ello, uno de cada dos cebadores es un cebador antisentido. Se delecionan sitios de restricción dentro de los oligonucleótidos necesarios para la clonación posterior.

Estos cebadores pueden tener una longitud de 60 a 90 nucleótidos, dependiendo del número de cebadores que son necesarios para abarcar toda la secuencia V.

Se mezclan estos por ejemplo seis cebadores en cantidades iguales (por ejemplo 1 μl de cada cebador (disoluciones madre de cebador de 20 a 100 μM) con respecto a 20 μl de reacción PCR) y se añaden a una mezcla de PCR que consiste en tampón para PCR, nucleótidos y Taq polimerasa. Se incuba esta mezcla a 94ºC durante 3 minutos, 65ºC durante 1 minuto, 62ºC durante 1 minuto, 59ºC durante 1 minuto, 56ºC durante 1 minuto, 52ºC durante 1 minuto, 50ºC durante 1 minuto y a 72ºC durante 10 minutos en un ciclador de PCR. Posteriormente se hace correr el producto en una electroforesis en gel de agarosa y se aísla el producto de un tamaño de desde 200 hasta 400 pares de bases del gel según métodos convencionales.

Después se usa este producto de PCR como molde para una reacción PCR convencional usando cebadores que incorporan sitios de restricción para clonación N-terminales y C-terminales adecuados. Se aísla el fragmento de ADN del tamaño correcto (para una VH de aproximadamente 350 nucleótidos) mediante electroforesis en gel de agarosa según métodos convencionales. De esta manera se amplifica suficiente fragmento de ADN de VH. Este fragmento VH es ahora una combinación de fragmentos de VH que tienen cada uno una cantidad diferente de residuos humanos y murinos en las posiciones de región de marco diferentes respectivas (combinación de VH humanizada). Se realiza el mismo procedimiento para la región VL del scFv murino anti-endosialina frente a un epítopo diana proximal a la membrana de endosialina humana (combinación de VL humanizada).

Después se combina la combinación de VH humanizada con la combinación de VL humanizada en el vector de presentación en fago pComb3H5Bhis para formar una biblioteca de scFv funcionales de la que se seleccionan, después de presentación en fago filamentoso, elementos de unión anti-endosialina a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana, se examinan, se identifican y se confirman tal como se describió anteriormente para el scFv anti-endosialina no humano (murino) parental. Luego se analizan clones individuales para determinar propiedades favorables y la secuencia de aminoácidos. Se prefieren aquellos scFv, que son los de homología de secuencia de aminoácidos más próxima con segmentos V de línea germinal humana.

Se convierten scFv anti-endosialina humanos/humanizados frente a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes y se caracterizan adicionalmente tal como sigue.

8.11 Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana

Se convierten scFV anti-endosialina frente a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana con propiedades y secuencia de aminoácidos favorables en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes uniéndolos a través de un Gly_4Ser_1-ligador con el scFv específico de CD3 I2C (SEQ ID NO: 185) para dar como resultado constructos con la disposición de dominios $VH_{endosialina}$ - $(Gly_4Ser_1)_3$ -$VL_{endosialina}$ - $Ser_1Gly_4Ser_1$ - VH_{CD3} - $(Gly_4Ser_1)_3$-VL_{CD3}. Alternativamente pueden generarse constructos adicionales con diferentes disposiciones de dominios según protocolos convencionales. Para la expresión en células CHO las secuencias codificantes de (i) una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina N-terminal que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak y (ii) una cola His6 C-terminal seguida por un codón de terminación se unen todas en marco a la secuencia de nucleótidos que codifica para los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla antes de la inserción del fragmento de ADN resultante tal como se obtiene mediante síntesis génica en el sitio de clonación múltiple del vector de expresión pEF-DHFR (Raum *et al.* Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

8.12 Expresión y purificación de moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidas a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana

Se expresan moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla en células de ovario de hámster chino (CHO). Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica de los constructos mediante la adición de concentraciones crecientes de MTX hasta concentraciones finales de MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario, se recoge el sobrenadante de cultivo celular y se usa en los experimentos posteriores. Para generar sobrenadante para purificación después de dos pases de cultivo estacionario, se hacen crecer las células en frascos rotativos con medio de soja líquido HyQ PF CHO libre de nucleósidos (con L-glutamina

4,0 mM con Pluronic F-68 al 0,1%; HyClone) durante 7 días antes de la recogida. Se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante que contiene la proteína expresada a -20ºC. Alternativamente, se expresan de manera transitoria los constructos en células HEK 293. Se realiza la transfección con reactivo 293fectin (Invitrogen, n.º 12347-019) según el protocolo del fabricante. Además se expresan alternativamente los constructos en células CHO deficientes en DHFR transfectadas de manera transitoria usando por ejemplo el reactivo de transfección FuGENE® HD (Roche Diagnostics GmbH, n.º de cat. 04709691001) según el protocolo del fabricante.

Se usan el sistema Akta® Explorer (GE Health Systems) y el software Unicorn® para cromatografía. Se realiza cromatografía de afinidad por metales inmovilizados ("IMAC") usando un Fractogel EMD chelate® (Merck) que se carga con $ZnCl_2$ según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se equilibra la columna con tampón A (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M) y se aplica el sobrenadante de cultivo celular (500 ml) a la columna (10 ml) a una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se lava la columna con tampón A para eliminar muestra no unida. Se eluye la proteína unida usando un gradiente en dos etapas de tampón B (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M, imidazol 0,5 M) según el siguiente procedimiento:

Etapa 1: el 20% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Etapa 2: el 100% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Se combinan las fracciones de proteína eluidas de la etapa 2 para purificación adicional. Todos los productos químicos son de calidad para investigación y se adquieren de Sigma (Deisenhofen) o Merck (Darmstadt).

Se realiza cromatografía de filtración en gel en una columna de calidad preparativa HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE/Amersham) equilibrada con tampón de equi. (citrato 25 mM, lisina 200 mM, glicerol al 5%, pH 7,2). Se someten las muestras de proteína eluidas (velocidad de flujo de 1 ml/min) a SDS-PAGE convencional e inmunotransferencia de tipo Western para la detección. Antes de la purificación, se calibra la columna para la determinación del peso molecular (kit de marcador de peso molecular, Sigma MW GF-200). Se determinan concentraciones de proteínas usando DO 280 nm.

Se analiza la proteína de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla purificada en SDS PAGE en condiciones reductoras realizadas con geles de Bis Tris al 4-12% prefabricados (Invitrogen). Se realizan la preparación y aplicación de muestras según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se determina el peso molecular con el patrón de proteína MultiMark (Invitrogen). Se tiñe el gel con Coomassie coloidal (protocolo de Invitrogen). La pureza de la proteína aislada es normalmente >95% tal como se determina mediante SDS-PAGE.

El anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tiene un peso molecular de aproximadamente 52 kDa en condiciones nativas tal como se determina mediante filtración en gel en PBS.

Se realiza inmunotransferencia de tipo Western usando una membrana Optitran® BA-S83 y el módulo de transferencia de Invitrogen según el protocolo proporcionado por el fabricante. El anticuerpo usado está dirigido contra la cola de His (penta-His, Qiagen) y se usa una Ig de cabra anti-ratón marcada con fosfatasa alcalina (AP) (Sigma) como reactivo de segunda etapa, y BCIP/NBT (Sigma) como sustrato. Una banda detectada a 52 kD corresponde a anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla purificados.

8.13 Análisis de unión por citometría de flujo de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana

Con el fin de someter a prueba la funcionalidad de constructos de anticuerpos biespecíficos con respecto a la capacidad para unirse a CD3 y a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana, respectivamente, se realiza un análisis de FACS. Para este fin, se usan células CHO transfectadas con endosialina humana tal como se describió en el ejemplo 8.1 y la línea celular de leucemia de células T positivas para CD3 humano HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, ACC483). Para confirmación de la unión a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana, además, se usan células CHO que expresan el antígeno de endosialina murina tal como se describió en el ejemplo 8.3 y células CHO que expresan el antígeno de endosialina murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describió en el ejemplo 8.5. Se incuban 200.000 células de las líneas celulares respectivas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión del constructo con un anticuerpo frente a penta-His murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectan los anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa el sobrenadante de células no transfectadas como control negativo. Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocolos in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Sólo se seleccionan para uso adicional aquellos constructos que muestran unión biespecífica a CD3 humano así como a endosialina humana y no se unen ni al antígeno de endosialina murina ni al antígeno de endosialina murina mutado con epítopos distales a la membrana humanos.

8.14 Bioactividad de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana

Se analiza la bioactividad de los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla generados mediante ensayos de citotoxicidad *in vitro* de liberación de cromo 51 (^{51}Cr) usando las células CHO transfectadas con endosialina humana descritas en el ejemplo 8.1. Como células efectoras, se usan PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas.

Las PBMC humanas estimuladas se obtienen tal como sigue:

Se recubre una placa Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) con un anticuerpo específico anti-CD3 comercialmente disponible (por ejemplo OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 μg/ml durante 1 hora a 37ºC. Se retira la proteína no unida mediante una etapa de lavado con PBS. Se aíslan las PBMC recientes de sangre periférica (30 - 50 ml de sangre humana) mediante centrifugación en gradiente de Ficoll según protocolos convencionales. Se añaden 3-5 x 10^7 PBMC a la placa Petri previamente recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / FCS al 10% / IL-2 20 U/ml (Proleukin, Chiron) y se estimulan durante 2 días. Al tercer día se recogen las células y se lavan una vez con RPMI 1640. Se añade IL-2 hasta una concentración final de 20 U/ml y se cultivan las células de nuevo durante un día en el mismo medio de cultivo celular que anteriormente.

Mediante reducción de células T CD4+ y células NK CD56+ según protocolos convencionales, se enriquece en linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+.

Se lavan las células diana dos veces con PBS y se marcan con 11,1 MBq de ^{51}Cr en un volumen final de 100 μl de RPMI con FCS al 50% durante 60 minutos a 37ºC. Posteriormente se lavan las células diana marcadas 3 veces con 5 ml de RPMI y después se usan en el ensayo de citotoxicidad. Se realiza el ensayo en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 250 μl de RPMI complementado (tal como anteriormente) con una razón de E:T de 10:1. Se aplican 1 μg/ml de molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla purificada y 20 diluciones triples de la misma. El tiempo de ensayo es de 18 horas. Se mide la citotoxicidad como valores relativos de cromo liberado en el sobrenadante relacionados con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Se realizan todas las mediciones por cuadruplicado. Se realiza la medición de la actividad de cromo en los sobrenadantes con un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Colonia, Alemania). Se realiza el análisis de los datos experimentales con Prism 4 para Windows (versión 4.02, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Las curvas de dosis-respuesta sigmoideas normalmente tienen valores de R^2 >0,90 tal como se determina mediante el software. Se usan los valores de CE50 calculados por el programa de análisis para la comparación de la bioactividad.

Sólo se seleccionan para uso adicional aquellos constructos que muestran un potente reclutamiento de actividad citotóxica de células T efectoras contra células diana positivas para endosialina.

8.15 Generación de células CHO que expresan endosialina de macaco

Se obtiene la secuencia de ADNc de endosialina de macaco mediante un conjunto de 2 PCR con ADNc de colon de macaco preparado según protocolos convencionales. Se usan las siguientes condiciones de reacción: 1 ciclo a 95ºC durante 5 minutos seguido por 40 ciclos con 95ºC durante 45 segundos, 50ºC durante 45 segundos y 72ºC durante 2 minutos seguido por un ciclo terminal de 72ºC durante 5 minutos y los siguientes cebadores para la primera PCR:

cebador directo: 5'-atatgaattcgccaccatgctgctgcgcctgttgctggcc-3' SEQ ID NO: 418

cebador inverso: 5'-gtcttcatcttcctcatcctcccc-3' SEQ ID NO: 419

Se usan las siguientes condiciones de reacción: 1 ciclo a 95ºC durante 5 minutos seguido por 40 ciclos con 95ºC durante 45 segundos, 58ºC durante 45 segundos y 72ºC durante 2 minutos seguido por un ciclo terminal de 72ºC durante 5 minutos y los siguientes cebadores para la segunda PCR:

cebador directo: 5'-gtcaactacgttggtggcttcgagtg-3' SEQ ID NO: 420

cebador inverso: 5'-ggtctagatcacttatcgtcatcatctttgtagtccacgctggttctgcaggtctgc-3' SEQ ID NO: 421

Se realizan las reacciones PCR con la adición de betaína con calidad para PCR hasta una concentración final de 1 M. Esas PCR generan dos fragmentos solapantes, que se aíslan y secuencian según protocolos convencionales usando los cebadores de PCR, y de ese modo proporcionan una parte de la secuencia de ADNc que codifica para endosialina de macaco desde el codón 9 del péptido líder hasta el codón 733 de la proteína madura. Para generar un constructo para la expresión de endosialina de macaco se obtiene un fragmento de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 422 y 423). En este constructo la secuencia codificante de endosialina de macaco desde el aminoácido 9 del péptido líder hasta el aminoácido 733 de la proteína madura, seguida en marco por la secuencia codificante de aminoácido 734 hasta el último aminoácido de la proteína de endosialina humana madura, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG y un codón de terminación se fusiona en marco con la secuencia

codificante de los aminoácidos 1 a 8 del péptido líder de la proteína de endosialina humana. También se diseña el fragmento de síntesis génica para contener un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo y sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento que contiene el ADNc. Se usan los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y XbaI en el extremo 3', en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de EcoRI y XbaI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

8.16 Análisis por citometría de flujo de especificidad entre especies de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana

Con el fin de someter a prueba la especificidad entre especies de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de endosialina humana se investiga la capacidad de los constructos para unirse a endosialina de macaco y CD3 de macaco, respectivamente, mediante análisis de FACS. Para este fin, se usan las células CHO transfectadas con endosialina de macaco tal como se describió en el ejemplo 8.15 y la línea de células T de macaco 4119LnPx (amablemente proporcionada por el Prof. Fickenscher, Hygiene Institute, Virology, Erlangen-Nuernberg; publicada en Knappe A, *et al*., y Fickenscher H., Blood 2000, 95, 3256-61). Se incuban 200.000 células de las líneas celulares respectivas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos específicos entre especies. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión del constructo con un anticuerpo frente a penta-His murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectan los anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa el sobrenadante de células no transfectadas como control negativo.

Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocolos in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

9. Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano

9.1 Generación de células CHO que expresan IGF-1R humano

Se obtiene la secuencia codificante de IGF-1R humano tal como se publica en GenBank (número de registro NM_000875) mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante de la proteína de IGF-1R humano y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 424 y 425). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Se usan los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3' en los siguientes procedimientos de clonación. Se elimina un sitio de restricción interno mediante mutación silenciosa de la secuencia codificante en el fragmento de síntesis génica (BspEI: nucleótido 18: de A C). Se clona el fragmento de síntesis génica a través de EcoRI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEFDHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

9.2 Generación de una proteína de fusión de IGF-1R humano soluble

Se usa la secuencia codificante modificada de IGF-1R humano tal como se describió en el ejemplo 9.1 para la construcción de una secuencia de ADNc artificial que codifica para una proteína de fusión soluble de IGF-1R humano y Fc de IgG1 murina. Para generar un constructo para la expresión de la proteína de fusión de IGF-1R humano soluble, se obtiene un fragmento de ADNc mediante síntesis génica según protocolos convencionales (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 426 y 427). Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo

seguido por la secuencia codificante de la proteína de IGF-1R humano desde el aminoácido 1 hasta el 935 correspondiente al péptido señal y dominios extracelulares de IGF-1R humano, seguido en marco por la secuencia codificante de un Ser_1-Gly_4-Ser_1-ligador artificial, seguido en marco por la secuencia codificante de la región bisagra y la parte de Fc gamma de IgG1 murina, seguida en marco por la secuencia codificante de una cola de 6 histidinas y un codón de terminación. También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Se usan los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3' en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de EcoRI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo todos los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario, se hacen crecer las células en frascos rotativos con medio de soja líquido HyQ PF CHO libre de nucleósidos (con L-glutamina 4,0 mM con Pluronic F - 68 al 0,1%; HyClone) durante 7 días antes de la recogida. Se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante que contiene la proteína expresada a -20ºC. Alternativamente se usa un clon del plásmido de expresión con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia para transfección y expresión de proteína en el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) según el protocolo del fabricante. Se obtiene sobrenadante que contiene la proteína expresada, se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante a -20ºC. Para la purificación de la proteína de fusión de IGF-1R humano soluble, se prepara una columna de afinidad de Fc de cabra anti-ratón según protocolos convencionales usando un anticuerpo específico de fragmento Fc de IgG de cabra anti-ratón purificado por afinidad comercialmente disponible con mínima reacción cruzada con proteínas séricas humanas, bovinas y equinas (Jackson ImmunoResearch Europe Ltd.). Usando esta columna de afinidad, se aísla la proteína de fusión fuera del sobrenadante de cultivo celular con un sistema Äkta Explorer (GE Amersham) y se eluye mediante ácido cítrico. Se neutraliza y se concentra el eluato

9.3 Generación de células CHO que expresan IGF-1R murino

Se usa la secuencia de IGF-1R murino (NM_010513 receptor I del factor de crecimiento similar a insulina de *Mus musculus* (Igf1r), ARNm, Centro Nacional para Información Biotecnológica, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez) para obtener una molécula de ADNc sintética mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener la secuencia codificante de una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG, seguida en marco por la secuencia codificante completa de IGF-1R murino maduro (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 428 y 429). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para la expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

9.4 Generación de células CHO que expresan un antígeno de IGF-1R humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

Se obtiene la secuencia codificante de un antígeno de IGF-1R humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener la secuencia codificante de una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG, seguida en marco por la secuencia codificante del dominio L1 y el dominio rico en cisteína de IGF-1R murino maduro seguido en marco por IGF-1R humano desde el dominio L2 hasta el the codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 430 y 431). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células

CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para la expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

9.5 Generación de células CHO que expresan un antígeno de IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

Se obtiene la secuencia codificante de un antígeno de IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener la secuencia codificante de una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak, seguida en marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG, seguida en marco por el dominio L1 y el dominio rico en cisteína de IGF-1R humano maduro seguido en marco por IGF-1R murino desde el dominio L2 hasta el codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 432 y 433). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción en el extremo 5' (EcoRI) y en el extremo 3' (Sal I) del fragmento de ADNc para su clonación en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce amplificación génica para la expresión de antígeno aumentada mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

9.6 Inmunización de ratones usando una proteína de fusión de IGF-1R humano soluble

Se inmunizan ratones F1 de doce semanas de edad procedentes de cruzamientos BALB/c x C57BL/6 con la proteína de fusión de IGF-1R humano soluble tal como se describió en el ejemplo 9.2. Para ello, para cada animal se mezclan 40 μg de la proteína de fusión de IGF-1R humano soluble con 10 nmol de un oligonucleótido CpG modificado con tioato (5'-tccatgacgttcctgatgct-3') en 300 μl de PBS y se les inyecta por vía intraperitoneal. Los ratones reciben inmunizaciones de refuerzo después de 21, 42 y opcionalmente 63 días de la misma manera. Diez días después de la primera inmunización de refuerzo, se extraen muestras de sangre y se someten a prueba los títulos séricos de anticuerpo contra IGF-1R humano mediante citometría de flujo según protocolos convencionales. Para ello, se incuban 200.000 células de las células CHO transfectadas con IGF-1R humano tal como se describió en el ejemplo 9.1 durante 30 min sobre hielo con 50 ml de suero de los animales inmunizados diluidos 1:1000 en PBS con FCS al 2%. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión de anticuerpos séricos con un anticuerpo específico de Fc-gamma de ratón (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa el suero de los animales obtenido antes de la inmunización como control negativo. Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocolos in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Se usan los animales que demuestran reactividad en suero significativa contra IGF-1R humano tal como se determina mediante el análisis de FACS en el experimento posterior.

9.7 Generación de una biblioteca de scFV de anticuerpos murinos inmunitarios: Construcción de una biblioteca de anticuerpos combinatoria y presentación en fago

Tres días después de la última inmunización de refuerzo se recogen esplenocitos de animales reactivos para la preparación de ARN total según protocolos convencionales.

Se construye una biblioteca de fragmentos de ADN de región variable (VK) de cadena ligera (kappa) de inmunoglobulina (Ig) murina y región variable (VH) de cadena pesada de Ig mediante RT-PCR con ARN de bazo murino usando cebadores específicos de VK y VH. Se sintetiza ADNc según protocolos convencionales, véase el ejemplo 2.7.

Se ligan 450 ng de los fragmentos de cadena ligera kappa (digeridos con SacI-SpeI) con 1400 ng del fagémido pComb3H5Bhis (digerido con SacI-SpeI; fragmento grande). Después se transforma la biblioteca de anticuerpos combinatoria resultante en 300 μl de células de *Escherichia coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 μFD, 200 Ohm, Gene-pulser de Biorad) dando como resultado un tamaño de biblioteca de más de 10^7 clones independientes. Después de una hora de expresión de fenotipo, se seleccionan transformantes positivos por su resistencia a carbenicilina codificada por el vector pComb3H5BHis en 100 ml de cultivo en Super Broth (SB) líquido durante la noche. Después se recogen las células mediante centrifugación y se lleva a cabo preparación de plásmidos usando un kit de preparación de plásmidos comercialmente disponible (Qiagen).

Se ligan 2800 ng de este ADN de plásmido que contiene la biblioteca de VK (digerido con XhoI-BstEII; fragmento grande) con 900 ng de los fragmentos V de cadena pesada (digeridos con XhoI-BstEII) y se transforman de nuevo en dos alícuotas de 300 µl de células de *E. coli* XL1 Blue electrocompetentes mediante electroporación (2,5 kV, cubeta con hueco de 0,2 cm, 25 µFD, 200 Ohm) dando como resultado un tamaño de biblioteca de scFv de VH-VK total (fragmento variable de cadena sencilla) de más de 10^7 clones independientes.

Después de la expresión de fenotipo y lenta adaptación a carbenicilina, se transfieren las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos en medio de selección de SB-carbenicilina (SB con carbenicilina 50 µg/ml). Después se infectan las células de *E. coli* que contienen la biblioteca de anticuerpos con una dosis infecciosa de 10^{12} partículas de fago cooperador VCSM13 dando como resultado la producción y secreción de fago M13 filamentoso, en el que cada partícula de fago contiene ADN de pComb3H5BHis monocatenario que codifica para un fragmento de scFv murino y presenta la proteína de scFv correspondiente como fusión de traducción con una proteína de recubrimiento de fago III. Más tarde se usa esta combinación de fagos que presenta la biblioteca de anticuerpos para la selección de entidades de unión a antígeno.

9.8 Selección basada en presentación en fago de elementos de unión a diana proximales a la membrana con células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

Se recoge la biblioteca de fagos que porta el repertorio de scFv clonado del sobrenadante de cultivo respectivo mediante precipitación con PEG8000/NaCl y centrifugación. Se resuspenden aproximadamente de 10^{11} a 10^{12} partículas de fago de scFv en 0,4 ml de PBS/BSA al 0,1% y se incuban con de 10^5 a 10^7 células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describió en el ejemplo 9.4 durante 1 hora sobre hielo con agitación lenta. Se hacen crecer previamente estas células CHO, se recogen mediante centrifugación, se lavan en PBS y se resuspenden en PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na). Se eliminan fagos de scFv que no se unen específicamente a las células CHO mediante hasta cinco etapas de lavado con PBS/FCS al 1% (que contiene azida de Na). Después de lavar, se eluyen entidades de unión de las células resuspendiendo las células en HCl-glicina pH 2,2 (incubación de 10 min con posterior agitación con vórtex) y después de la neutralización con Tris 2 M pH 12, se usa el eluato para la infección de un cultivo de *E. coli* XL1 Blue sin infectar nuevo (DO600 > 0,5). Se selecciona de nuevo el cultivo de *E. coli* que contiene células de *E. coli* satisfactoriamente transducidas con una copia de fagémido, que codifica para un fragmento de scFv murino, por su resistencia a carbenicilina y posteriormente se infecta con fago cooperador VCMS 13 para comenzar la segunda ronda de presentación de anticuerpos y selección *in vitro*. Normalmente se lleva a cabo un total de 4 a 5 rondas de selecciones.

9.9 Examen para detectar elementos de unión a diana proximales a la membrana con células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R humano, el antígeno de IGF-1R murino y el antígeno de IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

Se aísla ADN de plásmido correspondiente a 4 y 5 rondas de cribado a partir de cultivos de *E. coli* después de la selección. Para la producción de proteína de scFv soluble, se escinden fragmentos de ADN de VH-VL de los plásmidos (XhoI-SpeI). Se clonan estos fragmentos a través de los mismos sitios de restricción en el plásmido pComb3H5BFlag/His que se diferencia del pComb3H5BHis original en que el constructo de expresión (por ejemplo scFv) incluye una etiqueta Flag (TGDYKDDDDK) entre el scFv y la cola His6 y se delecionan las proteínas de fago adicionales. Después de la ligación, se transforma cada combinación (diferentes rondas de cribado) de ADN de plásmido en 100 µl de *E. coli* TG1 o XLI blue competentes para choque térmico y se siembran en placa sobre carbenicilina-agar LB. Se escogen colonias individuales en 100 µl de LB carb (LB con carbenicilina 50 µg/ml).

Después de la inducción con IPTG 1 mM, *E. coli* transformadas con pComb3H5BFlag/His que contiene un segmento de VL y VH producen scFv soluble en cantidades suficientes. Debido a una secuencia señal adecuada, el scFv se exporta al interior del periplasma en el que se pliega en una conformación funcional.

Se escogen colonias bacterianas de *E. coli* individuales a partir de las placas de transformación para preparaciones periplasmáticas a pequeña escala y se hacen crecer en medio SB (por ejemplo 10 ml) suplementado con $MgCl_2$ 20 mM y carbenicilina 50 µg/ml (y se redisuelven en PBS (por ejemplo 1 ml) después de la recogida. Se aplica un choque de temperatura mediante cuatro rondas de congelación a -70ºC y descongelación a 37ºC mediante lo cual se destruye la membrana exterior de las bacterias y se liberan las proteínas periplasmáticas solubles incluyendo los scFv en el sobrenadante. Después de la eliminación de células intactas y residuo celular mediante centrifugación, se recoge el sobrenadante que contiene los scFv murinos anti-IGF-1R humano y se usa para examen adicional.

Se realiza examen de los scFV aislados para detectar elementos de unión a diana proximales a la membrana mediante citometría de flujo con células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R humano tal como se describió en el ejemplo 9.1, el antígeno de IGF-1R murino tal como se describió en el ejemplo 9.3 y el antígeno de IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describió en el ejemplo 9.5.

Para la citometría de flujo, se incuban $2{,}5x10^5$ células de las líneas celulares respectivas con 50 µl de sobrenadante. Se detecta la unión de los constructos con un anticuerpo anti-His (anticuerpo frente a penta-His, libre de BSA, Qiagen GmbH, Hilden, RFA) a 2 µg/ml en 50 µl de PBS con FCS al 2%. Como reactivo de segunda etapa, se usa un

fragmento F(ab')2 purificado por afinidad conjugado con R-ficoeritrina, IgG de cabra anti-ratón (específica del fragmento Fc-gamma), diluido 1:100 en 50 μl de PBS con FCS al 2% (Dianova, Hamburgo, RFA). Se miden las muestras con un instrumento FACSscan (BD biosciences, Heidelberg, RFA).

Sólo se seleccionan para uso adicional los constructos que muestran unión a células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R humano y no muestran unión a células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R murino y además no muestran unión a células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos.

9.10 Generación de equivalentes humanos/humanizados de scFv no humanos frente a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano

Se alinea la región VH de un scFv murino anti-IGF-1R frente a un epítopo diana proximal a la membrana de IGF-1R humano contra secuencias de aminoácidos de línea germinal de anticuerpo humano.

Se elige la secuencia de VH de línea germinal de anticuerpo humano que tiene la homología más próxima con la VH no humana y se realiza una alineación directa de las dos secuencias de aminoácidos. Hay varios residuos de región de marco de la VH no humana que difieren de las regiones de marco de VH humana ("diferentes posiciones de región de marco"). Algunos de estos residuos pueden contribuir a la unión y actividad del anticuerpo frente a su diana.

Para construir una biblioteca que contiene las CDR murinas y en cada posición de región de marco que difiere de la secuencia de VH humana elegida los dos posibles residuos (el residuo de aminoácido humano y murino materno), se sintetizan oligonucleótidos degenerados. Estos oligonucleótidos incorporan en las posiciones diferentes el residuo humano con una probabilidad del 75% y el residuo murino con una probabilidad del 25%. Para una VH humana por ejemplo tienen que sintetizarse seis de estos oligonucleótidos que solapan en un tramo terminal de aproximadamente 20 nucleótidos. Para ello uno de cada dos cebadores es un cebador antisentido. Se delecionan sitios de restricción dentro de los oligonucleótidos necesarios para la clonación posterior.

Estos cebadores pueden tener una longitud de 60 a 90 nucleótidos, dependiendo del número de cebadores que son necesarios para abarcar toda la secuencia V.

Se mezclan estos por ejemplo seis cebadores en cantidades iguales (por ejemplo 1 ml de cada cebador (disoluciones madre de cebador de 20 a 100 μM) con respecto a 20 μl de reacción PCR) y se añaden a una mezcla de PCR que consiste en tampón para PCR, nucleótidos y Taq polimerasa. Se incuba esta mezcla a 94ºC durante 3 minutos, 65ºC durante 1 minuto, 62ºC durante 1 minuto, 59ºC durante 1 minuto, 56ºC durante 1 minuto, 52ºC durante 1 minuto, 50ºC durante 1 minuto y a 72ºC durante 10 minutos en un ciclador de PCR. Posteriormente se hace correr el producto en una electroforesis en gel de agarosa y se aísla el producto de un tamaño de desde 200 hasta 400 pares de bases del gel según métodos convencionales.

Después se usa este producto de PCR como molde para una reacción PCR convencional usando cebadores que incorporan sitios de restricción para clonación N-terminales y C-terminales adecuados. Se aísla el fragmento de ADN del tamaño correcto (para una VH de aproximadamente 350 nucleótidos) mediante electroforesis en gel de agarosa según métodos convencionales. De esta manera se amplifica suficiente fragmento de ADN de VH. Este fragmento VH es ahora una combinación de fragmentos de VH que tienen cada uno una cantidad diferente de residuos humanos y murinos en las posiciones de región de marco diferentes respectivas (combinación de VH humanizada). Se realiza el mismo procedimiento para la región VL del scFv murino anti-IGF-1R frente a un epítopo diana proximal a la membrana de IGF-1R humano (combinación de VL humanizada).

Después se combina la combinación de VH humanizada con la combinación de VL humanizada en el vector de presentación en fago pComb3H5Bhis para formar una biblioteca de scFv funcionales de la que se seleccionan, después de presentación en fago filamentoso, elementos de unión anti-IGF-1R a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano, se examinan, se identifican y se confirman tal como se describió anteriormente para el scFv anti-IGF-1R no humano (murino) parental. Luego se analizan clones individuales para determinar propiedades favorables y la secuencia de aminoácidos. Se prefieren aquellos scFv, que son los de homología de secuencia de aminoácidos más próxima con segmentos V de línea germinal humana.

Se convierten scFv anti-IGF-1R humanos/humanizados frente a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes y se caracterizan adicionalmente tal como sigue.

9.11 Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano

Se convierten scFv anti-IGF-1R frente a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano con propiedades y secuencia de aminoácidos favorables en anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla recombinantes uniéndolos a través de a Gly_4Ser_1-ligador con el scFv específico de CD3 I2C (SEQ ID) para dar como resultado constructos con la disposición de dominios $VH_{IGF\text{-}1R}$ - $(Gly_4Ser_1)_3$ -$VL_{IGF\text{-}1R}$ - $Ser_1Gly_4Ser_1$ - VH_{CD3} - $(Gly_4Ser_1)_3$ -

VL_{CD3}. Se diseñaron anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano tal como se expone en la siguiente tabla 8:

Tabla 8: Formatos de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla basados en I2C dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano

SEQ ID (nucl/prot)	Formatos de constructos de proteínas (N → C)
848/847	IGF1R12HLxI2CHL
862/861	IGF1R24HLxI2CHL

Alternativamente pueden generarse constructos adicionales con diferentes disposiciones de dominios según protocolos convencionales. Para la expresión en células CHO las secuencias codificantes de (i) una secuencia líder de cadena pesada de inmunoglobulina N-terminal que comprende un codón de iniciación incluido dentro de una secuencia consenso de Kozak y (ii) una cola His6 C-terminal seguida por un codón de terminación se unen todas en marco a la secuencia de nucleótidos que codifica para los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla antes de la inserción del fragmento de ADN resultante tal como se obtiene mediante síntesis génica en el sitio de clonación múltiple del vector de expresión pEF-DHFR (Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

9.12 Expresión y purificación de moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidas a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano

Se expresan moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla en células de ovario de hámster chino (CHO). Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica de los constructos mediante la adición de concentraciones crecientes de MTX hasta concentraciones finales de MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario, se recoge el sobrenadante de cultivo celular y se usa en los experimentos posteriores. Para generar sobrenadante para purificación después de dos pases de cultivo estacionario, se hacen crecer las células en frascos rotativos con medio de soja líquido HyQ PF CHO libre de nucleósidos (con L-glutamina 4,0 mM con Pluronic F-68 al 0,1%; HyClone) durante 7 días antes de la recogida. Se retiran las células mediante centrifugación y se almacena el sobrenadante que contiene la proteína expresada a -20ºC. Alternativamente, se expresan de manera transitoria los constructos en células HEK 293. Se realiza la transfección con reactivo 293fectin (Invitrogen, n.º 12347-019) según el protocolo del fabricante. Además se expresan alternativamente los constructos en células CHO deficientes en DHFR transfectadas de manera transitoria usando por ejemplo el reactivo de transfección FuGENE® HD (Roche Diagnostics GmbH, n.º de cat. 04709691001) según el protocolo del fabricante.

Se usan el sistema Äkta® Explorer (GE Health Systems) y el software Unicorn® para cromatografía. Se realiza cromatografía de afinidad por metales inmovilizados (“IMAC”) usando un Fractogel EMD chelate® (Merck) que se carga con $ZnCl_2$ según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se equilibra la columna con tampón A (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M) y se aplica el sobrenadante de cultivo celular (500 ml) a la columna (10 ml) a una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se lava la columna con tampón A para eliminar muestra no unida. Se eluye la proteína unida usando un gradiente en dos etapas de tampón B (tampón fosfato de sodio 20 mM pH 7,2, NaCl 0,1 M, imidazol 0,5 M) según el siguiente procedimiento:

Etapa 1: el 20% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Etapa 2: el 100% de tampón B en 6 volúmenes de columna

Se combinan las fracciones de proteína eluidas de la etapa 2 para purificación adicional. Todos los productos químicos son de calidad para investigación y se adquieren de Sigma (Deisenhofen) o Merck (Darmstadt).

Se realiza cromatografía de filtración en gel en una columna de calidad preparativa HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE/Amersham) equilibrada con tampón de equi. (citrato 25 mM, lisina 200 mM, glicerol al 5%, pH 7,2). Se someten las muestras de proteína eluidas (velocidad de flujo de 1 ml/min) a SDS-PAGE convencional e inmunotransferencia de tipo Western para la detección. Antes de la purificación, se calibra la columna para la determinación del peso molecular (kit de marcador de peso molecular, Sigma MW GF-200). Se determinan concentraciones de proteínas usando DO 280 nm.

Se analiza la proteína de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla purificada en SDS PAGE en condiciones reductoras realizadas con geles de Bis Tris al 4-12% prefabricados (Invitrogen). Se realizan la preparación y aplicación de muestras según el protocolo proporcionado por el fabricante. Se determina el peso molecular con el patrón de proteína MultiMark (Invitrogen). Se tiñe el gel con Coomassie coloidal (protocolo de Invitrogen). La pureza de la proteína aislada es normalmente >95% tal como se determina mediante SDS-PAGE.

El anticuerpo biespecífico de cadena sencilla tiene un peso molecular de aproximadamente 52 kDa en condiciones nativas tal como se determina mediante filtración en gel en PBS.

Se realiza inmunotransferencia de tipo Western usando una membrana Optitran® BA-S83 y el módulo de transferencia de Invitrogen según el protocolo proporcionado por el fabricante. El anticuerpo usado está dirigido contra la cola de His (penta-His, Qiagen) y se usa una Ig de cabra anti-ratón marcada con fosfatasa alcalina (AP) (Sigma) como reactivo de segunda etapa, y BCIP/NBT (Sigma) como sustrato. Una banda detectada a 52 kD corresponde a anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla purificados.

9.13 Análisis de unión por citometría de flujo de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano

Con el fin de someter a prueba la funcionalidad de constructos de anticuerpos biespecíficos con respecto a la capacidad para unirse a CD3 y a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano, respectivamente, se realiza un análisis de FACS. Para este fin, se usan células CHO transfectadas con IGF-1R humano tal como se describió en el ejemplo 9.1 y la línea celular de leucemia de células T positivas para CD3 humano HPB-ALL (DSMZ, Braunschweig, ACC483). Para la confirmación de la unión a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano, además, se usan células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R murino tal como se describió en el ejemplo 9.3, células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos tal como se describió en el ejemplo 9.4 y células CHO que expresan el antígeno de IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos tal como se describió en el ejemplo 9.5. Se incuban 200.000 células de las líneas celulares respectivas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión del constructo con un anticuerpo penta-His murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectan los anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa el sobrenadante de células no transfectadas como control negativo.

Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocolos in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

Sólo se seleccionan para uso adicional aquellos constructos que muestran unión biespecífica a CD3 humano así como a IGF-1R humano y que no se unen ni al antígeno de IGF-1R murino ni al antígeno de IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos.

La unión biespecífica de las moléculas de cadena sencilla indicadas anteriormente era claramente detectable tal como se muestra en la figura 17. En el análisis de FACS, todos los constructos mostraron unión a CD3 humano e IGF-1R humano en comparación con el control negativo. La unión a la diana proximal a la membrana de las moléculas de cadena sencilla indicadas anteriormente era claramente detectable tal como se muestra en la figura 19. En el análisis de FACS, todos los constructos mostraron unión al antígeno de IGF-1R humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos y no mostraron unión al antígeno de IGF-1R murino y además no mostraron unión al antígeno de IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos en comparación con el control negativo.

9.14 Bioactividad de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano

Se analiza la bioactividad de los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla generados mediante ensayos de citotoxicidad *in vitro* de liberación de cromo 51 (^{51}Cr) usando las células CHO transfectadas con IGF-1R humano descritas en el ejemplo 9.1. Como células efectoras, se usan PBMC con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas.

Se obtienen las PBMC humanas estimuladas tal como sigue:

Se recubre una placa Petri (145 mm de diámetro, Greiner bio-one GmbH, Kremsmünster) con un anticuerpo específico anti-CD3 comercialmente disponible (por ejemplo OKT3, Orthoclone) en una concentración final de 1 µg/ml durante 1 hora a 37ºC. Se retira la proteína no unida mediante una etapa de lavado con PBS. Se aíslan las PBMC recientes de sangre periférica (30 - 50 ml de sangre humana) mediante centrifugación en gradiente de Ficoll según protocolos convencionales. Se añaden 3 - 5 x 10^7 PBMC a la placa Petri previamente recubierta en 120 ml de RPMI 1640 con glutamina estabilizada / FCS al 10% / IL-2 20 U/ml (Proleukin, Chiron) y se estimulan durante 2 días. Al tercer día se recogen las células y se lavan una vez con RPMI 1640. Se añade IL-2 hasta una concentración final de 20 U/ml y se cultivan las células de nuevo durante un día en el mismo medio de cultivo celular que anteriormente.

Mediante reducción de células T CD4+ y células NK CD56+ según protocolos convencionales se enriquece en linfocitos T citotóxicos (CTL) CD8+.

Se lavan las células diana dos veces con PBS y se marcan con 11,1 MBq de ^{51}Cr en un volumen final de 100 µl de RPMI con FCS al 50% durante 60 minutos a 37ºC. Posteriormente se lavan las células diana marcadas 3 veces con 5 ml de RPMI y después se usan en el ensayo de citotoxicidad. Se realiza el ensayo en una placa de 96 pocillos en un volumen total de 250 µl de RPMI complementado (tal como anteriormente) con una razón de E:T de 10:1. Se aplica el sobrenadante de células que expresan las moléculas de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla en una concentración final del 50% y 20 diluciones dobles del mismo. El tiempo de ensayo es de 18 horas.

Se mide la citotoxicidad como valores relativos de cromo liberado en el sobrenadante relacionados con la diferencia de lisis máxima (adición de Triton-X) y lisis espontánea (sin células efectoras). Se realizan todas las mediciones por cuadruplicado. Se realiza la medición de la actividad de cromo en los sobrenadantes con un contador gamma Wizard 3" (Perkin Elmer Life Sciences GmbH, Colonia, Alemania). Se realiza el análisis de los datos experimentales con Prism 4 para Windows (versión 4.02, GraphPad Software Inc., San Diego, California, EE.UU.). Las curvas de dosis-respuesta sigmoideas normalmente tienen valores de R^2 >0,90 tal como se determina mediante el software.

Sólo se seleccionan para uso adicional aquellos constructos que muestran un potente reclutamiento de actividad citotóxica de células T efectoras contra células diana positivas para IGF-1R.

9.15 Generación de células CHO que expresan IGF-1R de macaco

Se obtiene la secuencia codificante de IGF-1R de macaco tal como se publica en GenBank (número de registro XM_001100407) mediante síntesis génica según protocolos convencionales. Se diseña el fragmento de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante del IGF-1R de macaco proteína y un codón de terminación (la secuencia de ADNc y de aminoácidos del constructo se indica en SEQ ID NO: 434 y 435). También se diseña el fragmento de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final del fragmento. Se usan los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3' en los siguientes procedimientos de clonación. Se clona el fragmento de síntesis génica a través de EcoRI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevan a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfecta un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realiza la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se induce la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

9.16 Análisis por citometría de flujo de especificidad entre especies de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano

Con el fin de someter a prueba la especificidad entre especies de anticuerpos biespecíficos dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana de IGF-1R humano, se investiga la capacidad de los constructos para unirse a IGF-1R de macaco y CD3 de macaco, respectivamente, mediante análisis de FACS. Para este fin, se usan las células CHO transfectadas con IGF-1R de macaco tal como se describió en el ejemplo 9.15 y la línea de células T de macaco 4119LnPx (amablemente proporcionada por el Prof. Fickenscher, Hygiene Institute, Virology, Erlangen-Nuernberg; publicada en Knappe A, *et al.*, y Fickenscher H., Blood 2000, 95, 3256-61). Se incuban 200.000 células de las líneas celulares respectivas durante 30 min sobre hielo con 50 µl de sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas que expresan los constructos de anticuerpos biespecíficos específicos entre especies. Se lavan las células dos veces en PBS con FCS al 2% y se detecta la unión del constructo con un anticuerpo frente a penta-His murino (Qiagen; diluido 1:20 en 50 µl de PBS con FCS al 2%). Después de lavar, se detectan los anticuerpos anti-His unidos con un anticuerpo específico de Fc gamma (Dianova) conjugado con ficoeritrina, diluido 1:100 en PBS con FCS al 2%. Se usa el sobrenadante de células no transfectadas como control negativo. Se realiza citometría de flujo con un aparato FACS-Calibur, se usa el software CellQuest para adquirir y analizar los datos (Becton Dickinson biosciences, Heidelberg). Se realizan tinción de FACS y medición de la intensidad de fluorescencia tal como se describe en Current Protocolos in Immunology (Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober, Wiley-Interscience, 2002).

La unión específica entre especies de las moléculas de cadena sencilla indicadas anteriormente era claramente detectable tal como se muestra en la figura 17. En el análisis de FACS, todos los constructos mostraron unión a CD3 de macaco y IGF-1R de macaco en comparación con el control negativo.

Se generan equivalentes humanos/humanizados de scFv específicos para IGF-1R contenidos en las moléculas biespecíficas de cadena sencilla tal como se describe en el presente documento. Se realizan la clonación de moléculas de unión basadas en estos scFv humanos/humanizados y la expresión y purificación de estas moléculas biespecíficas de cadena sencilla tal como se describió anteriormente. Se realizan el análisis de unión biespecífica mediante citometría de flujo y el análisis de bioactividad mediante ensayos de citotoxicidad *in vitro* de liberación de cromo 51 (^{51}Cr) tal como se describió anteriormente. Basándose en la unión biespecífica demostrada y la citotoxicidad reclutada, se seleccionan para uso adicional moléculas de unión.

Ejemplo 10

10.1. Generación de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla dirigidos contra PSMA y CD3

Se obtuvieron anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprenden o bien el dominio de unión de scFv P7 contra un epítopo de PSMA con una distancia a la membrana < 60 Å o dominio de unión de scFv D4 contra un epítopo de PSMA con una distancia a la membrana ≥ 60 Å y el dominio de unión de scFv I2C dirigido a CD3épsilon con células T humanas mediante síntesis génica. Se diseñaron los fragmentos de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo, seguido por un péptido líder de inmunoglobulina de 19 aminoácidos, seguido en marco por la secuencia codificante del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla, seguida en marco por la secuencia codificante de una cola de 6 histidinas y un codón de terminación. Las disposiciones de regiones variables así como las SEQ ID NO de las secuencias de ADNc y de aminoácidos se indican en la tabla 9 a continuación.

SEQ ID (nucl/prot)	Formatos de constructos de proteínas (N → C)
488/487	PSMA-P7 HL x I2C HL
474/473	PSMA-D4 HL x I2C HL

También se diseñaron los fragmentos de síntesis génica para introducir sitios de restricción adecuados al comienzo (EcoRI) y al final del fragmento (Sal I) para la clonación del fragmento de síntesis génica en el vector de expresión en células de mamífero pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141 - 150). Se llevaron a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfectó un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realizó la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se indujo la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM. Después de dos pases de cultivo estacionario, se recogió sobrenadante de cultivo celular y se usó en los experimentos posteriores.

10.2 Mapeo de epítopos de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla reactiva con PSMA y CD3, PSMA-P7 HL x I2C HL

Se confirmó un epítopo de PSMA con una distancia < 60 Å a la membrana de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla PSMA-P7 HL x I2C HL mediante mapeo de epítopos usando constructos de PSMA quiméricos.

10.2.1 Generación de células CHO que expresan quimeras de PSMA humano / de rata

Se usó PSMA de *Rattus norvegicus*, que no se une por el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a PSMA PSMA-P7 HL x I2C HL, para producir quimeras con PSMA humano. Por tanto, la creación de una quimera en la región que contiene el epítopo de unión de un anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a PSMA conduce a la pérdida de unión de dicho anticuerpo biespecífico de cadena sencilla al constructo de PSMA respectivo.

Se usaron la secuencia codificante de PSMA humano tal como se publica en GenBank (número de registro NM_004476) y la secuencia codificante de PSMA de rata (NM_057185, folato hidrolasa (Folh1) de *Rattus norvegicus*, ARNm, Centro Nacional para Información Biotecnológica, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez) para la generación de los constructos quiméricos.

Se diseñó un conjunto de 6 constructos de ADNc quiméricos y se generó mediante síntesis génica según protocolos convencionales. En los constructos, se cambiaron segmentos de las secuencias codificantes para los aminoácidos 140 a 169, 281 a 284, 300 a 344, 589 a 617, 683 a 690 y 716 a 750, respectivamente por las secuencias homólogas de PSMA de rata.

Se generaron constructos de PSMA quiméricos tal como se describió anteriormente y se denominaron tal como se expone en la siguiente tabla 10:

Tabla 10: Designación de constructos de PSMA quiméricos

SEQ ID (nucl/prot)	Denominación
461/462	huPSMArat140-169
463/464	huPSMArat281-284
465/466	huPSMArat300-344
467/468	huPSMArat598-617
469/470	huPSMArat683-690
471/472	huPSMArat716-750

Se diseñaron los fragmentos de síntesis génica para contener en primer lugar un sitio de Kozak para la expresión en eucariotas del constructo seguido por la secuencia codificante de las proteínas de PSMA quiméricas, seguida en

marco por la secuencia codificante de una etiqueta FLAG y un codón de terminación. También se diseñaron los fragmentos de síntesis génica para introducir sitios de restricción al comienzo y al final de los fragmentos. Se usaron los sitios de restricción introducidos, EcoRI en el extremo 5' y SalI en el extremo 3', en los siguientes procedimientos de clonación. Se eliminaron sitios de restricción internos no deseados mediante mutación silenciosa de la secuencia codificante en los fragmentos de síntesis génica. Se clonaron los fragmentos de síntesis génica a través de EcoRI y SalI en un plásmido denominado pEF-DHFR (pEF-DHFR se describe en Raum *et al*. Cancer Immunol Immunother 50 (2001) 141-150) siguiendo protocolos convencionales. Se llevaron a cabo los procedimientos mencionados anteriormente según protocolos convencionales (Sambrook, Molecular Cloning; A Laboratory Manual, 3ª edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press, Cold Spring Harbour, Nueva York (2001)). Se transfectó un clon con secuencia de nucleótidos verificada mediante la secuencia en células CHO deficientes en DHFR para la expresión en eucariotas del constructo. Se realizó la expresión de proteínas en eucariotas en células CHO deficientes en DHFR tal como se describe por Kaufmann R.J. (1990) Methods Enzymol. 185, 537-566. Se indujo la amplificación génica del constructo mediante concentraciones crecientes de metotrexato (MTX) hasta una concentración final de hasta MTX 20 nM.

10.2.2 Análisis de unión por citometría de flujo para el mapeo de epítopos de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla reactiva con PSMA y CD3, PSMA-P7 HL x I2C HL usando proteínas de PSMA quiméricas

Con el fin de determinar el epítopo de unión del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a PSMA, PSMA-P7 HL x I2C HL se realizó un análisis de FACS. Para este fin, se usaron células CHO transfectadas con moléculas de PSMA quiméricas humanas / de rata tal como se describió en el ejemplo 10.2.1 anterior. Se realizó un análisis de FACS con sobrenadante de células CHO que expresan PSMA-P7 HL x I2C HL tal como se describe en el presente documento. Se realizó la detección de la unión de PSMA-P7 HL x I2C HL usando un anticuerpo frente a penta-His murino y como reactivo de segunda etapa un anticuerpo específico de Fc gamma conjugado con ficoeritrina. Se usó el sobrenadante de células no transfectadas como control negativo. Se usó el sobrenadante de células CHO que expresan el constructo de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla PSMA-D4 HL x I2C HL que da reacción cruzada con PSMA de rata como control para la expresión de los constructos de PSMA quiméricos.

Tal como se muestra en la figura 20 ambos anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla frente a PSMA, PSMA-P7 HL x I2C HL y PSMA-D4 HL x I2C HL, mostraron unión a los constructos quiméricos huPSMArat140-169, huPSMArat281-284, huPSMArat300-344, huPSMArat683-690 y huPSMArat716-750. Tal como se muestra además en la figura 20, hay una ausencia de unión para PSMAP7 HL x I2C HL al constructo huPSMArat598-617, que demuestra la presencia de su epítopo de unión en la región de los aminoácidos 598 a 617 de PSMA humano.

Tal como se muestra en la tabla 1, los aminoácidos 598 a 617 constituyen un epítopo proximal a la membrana tal como se define en el presente documento. En conclusión, los resultados del mapeo basándose en los constructos de PSMA quiméricos demuestran que el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla PSMA-P7 HL x I2C HL reconoce un epítopo diana proximal a la membrana de PSMA humano con una distancia a la membrana < 60 Å tal como se define en el presente documento.

10.3 Mapeo de epítopos de la molécula de anticuerpo biespecífico de cadena sencilla reactiva con PSMA y CD3, PSMA-D4 HL x I2C HL

Se confirmó un epítopo de PSMA con una distancia a la membrana ≥ 60 Å del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla PSMA-D4 HL x I2C HL mediante mapeo de epítopos usando un enfoque de barrido de péptidos. El barrido de péptidos usa péptidos solapantes de una proteína dada y analiza la unión de anticuerpos a péptidos inmovilizados mediante ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA). Se realizaron experimentos de mapeo de epítopos con el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla frente a PSMA, PSMA-D4 HL x I2C HL tal como se describe en detalle en Bernard *et al*. 2004, J. Biol. Chem., 279: 24313 -22 y Teeling *et al*. 2006, J Immunol., 177: 362-71.

En resumen, se sintetizaron 693 péptidos de 15 meros diferentes que abarcan toda la secuencia de aminoácidos extracelular de PSMA humano y se solapan con cada péptido de 15 meros vecino en 14 aminoácidos. Se recubrieron estos péptidos en pocillos de ELISA en un formato de placa de 384 pocillos. Para esta serie de experimentos, se produjo el fragmento scFv anti-PSMA del anticuerpo biespecífico de cadena sencilla PSMA-D4 HL x I2C HL en *E. coli* y se usó para ELISA como extractos periplasmáticos en bruto preparados tal como se describe en el presente documento. Se incubó el anticuerpo de scFv con los péptidos y se detectó la unión específica usando un anticuerpo anti-His. Se midieron las señales de unión en un lector de ELISA de 384 pocillos. Tal como se muestra en la figura 21, se obtuvo una señal máxima clara para un péptido que abarcaba los aminoácidos treonina 334 a treonina 339, lo que demuestra la presencia del epítopo de unión de PSMA-D4 HL x I2C HL en la región de los aminoácidos 334 a 339 de PSMA humano. Tal como se muestra en la tabla 1, la treonina 334 y treonina 339 constituyen un epítopo distal a la membrana tal como se define en el presente documento.

En conclusión, los resultados del mapeo basándose en barrido de péptidos demuestran que el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla PSMA-D4 HL x I2C HL reconoce un epítopo diana distal a la membrana de PSMA humano con una distancia a la membrana ≥ 60 Å tal como se define en el presente documento.

10.4 Análisis comparativo de la actividad citotóxica de anticuerpos biespecíficos de cadena sencillas dirigidos a epítopos diana proximales a la membrana y distales a la membrana de PSMA humano

Se analizó la bioactividad de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla mediante un ensayo de citotoxicidad CytoTox-Glo™ con PBMC humanas no estimuladas usando las células CHO transfectadas con PSMA humano descritas en el ejemplo 2.1. Como células efectoras, se usaron PBMC humanas no estimuladas.

Se obtuvieron PBMC humanas no estimuladas de la siguiente manera:

Se prepararon células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll a partir de preparaciones enriquecidas en linfocitos (capas leucocíticas), un producto secundario de los bancos de sangre que recogen sangre para transfusiones. Se suministraron las capas leucocíticas por un banco de sangre local y se prepararon PBMC el mismo día de la recogida de sangre. Después de la centrifugación de densidad de Ficoll y lavados extensos con PBS de Dulbecco (Gibco), se retiraron los eritrocitos restantes de las PBMC a través de incubación con tampón de lisis de eritrocitos (NH_4Cl 155 mM, $KHCO_3$ 10 mM, EDTA 100 μM). Se retiraron las plaquetas a través del sobrenadante tras centrifugación de PBMC a 100xg. Los linfocitos restantes englobaban principalmente linfocitos B y T, células NK y monocitos.

Se mantuvieron las PBMC en cultivo a 37ºC y el 5% de CO_2 en medio RPMI (Gibco) con FBS al 10% (Gibco). Se realizaron todos los procedimientos según protocolos convencionales (Current Protocolos in Immunology; Coligan, Kruisbeek, Margulies, Shevach y Strober; Wiley-Interscience, 2002)

Se usó el ensayo de citotoxicidad CytoTox-Glo™ (kit de Promega) según las instrucciones proporcionadas por el fabricante.

Se realizó cada medición por triplicado con series de dilución definidas de anticuerpos biespecíficos específicos de PSMA purificados (de 0,001 ng/ml a 250 ng/ml) y controles apropiados para definir la lisis espontánea (células efectoras y diana sin anticuerpos biespecíficos) y lisis máxima (adición del detergente digitonina a células).

Se mezclaron 10000/pocillo de células diana y 100000/pocillo de células efectoras en una razón definida, con las células efectoras en exceso (razón de E:T de 10:1). Después de la incubación a 37ºC durante 20-24 horas, se añadió el reactivo del ensayo de citotoxicidad CytoTox-Glo (AAF-Glo™; parte del kit CytoTox-Glo de Promega) a todos los pocillos. Se mezclaron las células y el reactivo mediante agitación orbital y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se realizó la determinación del número de células muertas posteriormente midiendo la luminiscencia con un lector de placas (espectrofluorímetro TECAN). La señal medida se correlaciona directamente con la cantidad de células lisadas.

Basándose en esos valores médicos, se calcularon los valores de citotoxicidad de cada muestra individual según la siguiente fórmula:

$$S\ [\%] = (V - B) / (M - B)$$

Donde S es la toxicidad específica, V es el valor medido, B es el promedio de los valores de blanco y M es el promedio de lisis máxima.

Tal como se muestra en la figura 22, el anticuerpo biespecífico PSMA-P7 HL x I2C HL dirigido a un epítopo diana proximal a la membrana de PSMA humano (tal como se muestra en el ejemplo 10.2) demostró actividad citotóxica superior contra células diana positivas para PSMA humano en comparación con el anticuerpo biespecífico de cadena sencilla PSMA-D4 HL x I2C HL dirigido a un epítopo diana distal a la membrana de PSMA humano (tal como se muestra en el ejemplo 10.3).

Tabla 1:

pos. de aa	HUM.	RATA	distancia al aa de referencia (Å)
63	D	Q	11,7
79	Q	R	35,75
80	I	T	37,16
87	E	Q	40,16
88	Q	H	37,46
91	Q	E	33,93
97	Q	H	25,2
98	S	A	24,96
107	S	L	21,07
111	A	S	31,1
112	H	D	34,65
140	N	K	**62,43**
144	F	A	51,27
146	P	L	50,14
147	P	S	47,22
154	V	I	44,73
157	I	V	44,61
161	F	Y	48,85
169	M	T	**62,96**
191	D	V	**68,07**
207	K	V	46,97
225	V	I	56,52
236	A	V	45,34
258	I	V	46,85
281	R	H	50,31
282	G	E	52,65
283	I	F	52,92
284	A	T	55,82
300	Y	D	56,23
308	K	H	**67,6**
320	R	K	58,61
322	S	G	56,59
334	T	A	**73,45**
339	T	K	**75,1**
344	M	L	**60,7**
349	T	Y	52,3
351	E	K	48,1
363	R	K	15,8
380	S	A	35,47
401	S	T	11,76
408	E	K	7,93
438	N	H	31,19
471	Y	H	25,5
475	H	Y	23,2
482	K	P	20,44
495	E	D	27,54
498	T	K	30,45
499	K	E	33,18
504	P	T	38,15
507	S	T	35,93
542	E	K	42,23
543	T	N	42,97
546	F	V	43,56
548	G	S	39,02
569	M	T	28,15
582	G	A	14,07
598	R	Q	31,22
599	D	S	30,9
603	V	A	36,05
605	R	K	40,9
607	Y	H	41,38
609	D	E	45,95
610	K	T	45,84
613	S	N	51,09
617	K	N	56,75
624	T	A	**64,88**
626	S	M	**60,97**
627	V	I	57,43
637	K	N	42,63
641	E	D	38,71
642	I	V	36,92
647	S	N	29,22
648	E	Q	30,75
653	F	L	26,85
660	V	L	26,27
663	M	I	26,27
664	M	L	26,99
670	F	Y	28,76
683	D	G	49,46
690	V	I	40,04
716	E	N	**60,95**
717	S	N	**62,54**
721	P	T	**64,1**
726	G	R	58,11
733	Y	S	49,53
734	V	I	46,73
747	S	R	35,94
750	A	D	38,19

Tabla 2:

pos. de aa	HUM.	MUR.	distancia al aa de referencia (Å)
57	F	Y	30,42
64	G	E	46,67
72	A	E	30,96
74	N	D	35,61
78	L	F	42,46
84	G	R	42,58
85	Q	E	43,72
88	T	I	43,24
93	R	S	43,31
101	S	T	38,96
102	N	D	40,41
136	S	Q	55,96
144	N	Y	**61,64**
185	F	Y	**64,38**
186	N	T	**63,68**
191	K	R	57,71
217	N	D	58,09
224	A	V	56,62
229	T	S	**60,5**
233	V	I	54,23
242	E	G	49,32
264	I	V	59,95
267	I	V	**63,87**
273	A	H	**70,89**
274	Y	H	**72,78**
278	Q	M	**66,9**
284	A	E	**67,3**
300	T	S	59
301	D	S	**60,96**
328	Q	H	**72,16**
329	T	A	**69,98**
331	D	E	**68,26**
335	T	N	**67,63**
339	I	V	59,27
356	V	A	50,4
359	Y	Q	56,3
362	I	T	**60,49**
399	N	Y	41,15
417	E	G	35,94
431	S	N	56,56
432	Y	S	57,15
457	D	Y	47,06
458	Y	K	48,96
471	I	L	19,07
486	K	Q	33,08
487	I	V	29,68
497	A	S	11,55
499	K	R	7,95
506	E	V	18,65
512	E	K	37,64
513	V	D	39,8
514	D	G	43,57
515	E	G	44,32
516	I	L	41,48
518	L	F	34,87
550	R	K	27,19
559	S	T	15,7
567	M	I	19,02
584	L	F	42,67
586	Y	H	46,36
601	I	L	36,05
616	K	E	31,12
659	V	I	49,32
661	T	S	47,68
736	L	I	32,18
739	L	R	28,95
741	T	Q	27,16

SEQ ID NO.	DENOMINACIÓN	FUENTE	TIPO	SECUENCIA
1.	Dominio extracelular de CD3ε humano	humano	aa	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKE FSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMD
2.	1-27 de CD3ε humano	humano	aa	QDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILT
3.	Dominio extracelular de CD3ε de *Callithrix jacchus*	*Callithrix jacchus*	aa	QDGNEEMGDTTQNPYKVSISGTTVTLTCPRYDGHEIKWLVNSQNKEGHEDHLLLEDFSEMEQSGY YACLSKETPAEEASHYLYLKARVCENCVEVD
4.	1-27 de CD3ε de *Callithrix jacchus*	*Callithrix jacchus*	aa	QDGNEEMGDTTQNPYKVSISGTTVTLT
5.	Dominio extracelular de CD3ε de *Saguinus oedipus*	*Saguinus oedipus*	aa	QDGNEEMGDTTQNPYKVSISGTTVTLTCPRYDGHEIKWLVNSQNKEGHEDHLLLEDFSEMEQSGY YACLSKETPAEEASHYLYLKARVCENCVEVD
6.	1-27 de CD3ε de *Saguinus oedipus*	*Saguinus oedipus*	aa	QDGNEEMGDTTQNPYKVSISGTTVTLT
7.	Dominio extracelular de CD3ε de *Saimiri sciureus*	*Saimiri sciureus*	aa	QDGNEEIGDTTQNPYKVSISGTTVTLTCPRYDGQEIKWLVNDQNKEGHEDHLLLEDFSEMEQSGY YACLSKETPTEEASHYLYLKARVCENCVEVD
8.	1-27 de CD3ε de *Saimiri sciureus*	*Saimiri sciureus*	aa	QDGNEEIGDTTQNPYKVSISGTTVTLT
9.	CDR-L1 de F6A	artificial	aa	GSSTGAVTSGYYPN
10.	CDR-L2 de F6A	artificial	aa	GTKFLAP
11.	CDR-L3 de F6A	artificial	aa	ALWYSNRWV
12.	CDR-H1 de F6A	artificial	aa	IYAMN
13.	CDR-H2 de F6A	artificial	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKS
14.	CDR-H3 de F6A	artificial	aa	HGNFGNSYVSFFAY
15.	VH de F6A	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVSS
16.	VH de F6A	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATATCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG

				TATCCTTCTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCCTCCTCA
17.	VL de F6A	artificial	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
18.	VL de F6A	artificial	nt	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
19.	VH-P de F6A	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVSS
20.	VH-P de F6A	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATATCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TATCCTTCTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCCTCCTCA
21.	VL-P de F6A	artificial	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
22.	VL-P de F6A	artificial	nt	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
23.	VH-VL de F6A	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL

24.	VH-VL de F6A	artificial	nt
			GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATATCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TATCCTTCTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
25.	VH-VL-P de F6A	artificial	aa
			EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNIYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFFAYWGQGTLVTVSSGGGS GGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
26.	VH-VL-P de F6A	artificial	nt
			GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATATCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TATCCTTCTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
27.	CDR-L1 de H2C	artificial	aa
			GSSTGAVTSGYYPN
28.	CDR-L2 de H2C	artificial	aa
			GTKFLAP
29.	CDR-L3 de H2C	artificial	aa
			ALWYSNRWV
30.	CDR-H1 de H2C	artificial	aa
			KYAMN
31.	CDR-H2 de H2C	artificial	aa
			RIRSKYNNYATYYADSVKD
32.	CDR-H3 de H2C	artificial	aa
			HGNFGNSYISYWAY
33.	VH de H2C	artificial	aa
			EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS

34.	VH de H2C	artificial	nt
			GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
35.	VL de H2C	artificial	aa
			QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
36.	VL de H2C	artificial	nt
			CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
37.	VH-P de H2C	artificial	aa
			EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
38.	VH-P de H2C	artificial	nt
			GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
39.	VL-P de H2C	artificial	aa
			ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
40.	VL-P de H2C	artificial	nt
			GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
41.	VH-VL de H2C	artificial	aa
			EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
42.	VH-VL de H2C	artificial	nt
			GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA

				GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACCTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
43.	VH-VL-Pde H2C	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
44.	VH-VL-Pde H2C	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
45.	CDR-L1de H1E	artificial	aa	GSSTGAVTSGYYPN
46.	CDR-L2de H1E	artificial	aa	GTKFLAP
47.	CDR-L3de H1E	artificial	aa	ALWYSNRWV
48.	CDR-H1de H1E	artificial	aa	SYAMN
49.	CDR-H2 de H1E	artificial	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKG
50.	CDR-H3 de H1E	artificial	aa	HGNFGNSYISFWAY
51.	VHde H1E	artificial	aa	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISFWAYWGQGTLVTVSS
52.	VHde H1E	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGAGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATTCGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA

				GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACC TATCCTTCTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTC
53.	VL de H1E	artificial	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
54.	VL de H1E	artificial	nt	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGACTGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
55.	VH-P de H1E	artificial	aa	EVQLLESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTLVTVSS
56.	VH-P de H1E	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGAGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATTCGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACC TATCCTTCTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
57.	VL-P de H1E	artificial	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
58.	VL-P de H1E	artificial	nt	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGACTGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
59.	VH-VL de H1E	artificial	aa	EVQLVESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSFWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
60.	VH-VL de H1E	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGAGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATTCGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACC TATCCTTCTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCT

			GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
61.	VH-VL-Pde H1E	artificial	aa	EVQLLESGGGLEQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISFWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSEILVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
62.	VH-VL-Pde H1E	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGAGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATTCGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACC TATCCTTCTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCCTCCTCAGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
63.	CDR-L1de G4H	artificial	aa	GSSTGAVTSGYYPN
64.	CDR-L2de G4H	artificial	aa	GTKFLAP
65.	CDR-L3de G4H	artificial	aa	ALWYSNRWV
66.	CDR-H1de G4H	artificial	aa	RYAMN
67.	CDR-H2de G4H	artificial	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKG
68.	CDR-H3de G4H	artificial	aa	HGNFGNSYISYFAY
69.	VH de G4H	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYFAYWGQGTLVTVSS
70.	VH de G4H	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATCGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTACTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCCTCCTCA

71.	VL de G4H	artificial	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
72.	VLde G4H	artificial	nt	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
73.	VH-Pde G4H	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVSS
74.	VH-Pde G4H	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATCGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTACTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
75.	VL-Pdé G4H	artificial	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
76.	VL-Pde G4H	artificial	nt	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
77.	VH-VL de G4H	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVSSGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
78.	VH-VL de G4H	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATCGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTACTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGCTGTTACATAGGTGGGACTAAGTTC ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC

				CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
79.	VH-VL-P de G4H	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNRYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSYFAYWGQGTLVTVSSGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
80.	VH-VL-P de G4H	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATCGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTACTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
81.	CDR-L1 de A2J	artificial	aa	RSSTGAVTSGYYPN
82.	CDR-L2 de A2J	artificial	aa	ATDMRPS
83.	CDR-L3 de A2J	artificial	aa	ALWYSNRWV
84.	CDR-H1 de A2J	artificial	aa	VYAMN
85.	CDR-H2 de A2J	artificial	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKK
86.	CDR-H3 de A2J	artificial	aa	HGNFGNSYLSWWAY
87.	VH de A2J	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVSS
88.	VH de A2J	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
89.	VL de A2J	artificial	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
90.	VL de A2J	artificial	nt	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG

				TCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGACTGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
91.	VH-Pde A2J	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVSS
92.	VH-Pde A2J	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
93.	VL-P de A2J	artificial	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
94.	VL-Pde A2J	artificial	nt	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGACTGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
95.	VH-VLde A2J	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDM RPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
96.	VH-VLde A2J	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATG AGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA

97.	VH-VL-P de A2J	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYLSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDM RPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
98.	VH-VL-P de A2J	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTTGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATG AGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
99.	CDR-L1 de E1L	artificial	aa	GSSTGAVTSGYYPN
100.	CDR-L2 de E1L	artificial	aa	GTKFLAP
101.	CDR-L3 de E1L	artificial	aa	ALWYSNRWV
102.	CDR-H1 de E1L	artificial	aa	KYAMN
103.	CDR-H2 de E1L	artificial	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKS
104.	CDR-H3 de E1L	artificial	aa	HGNFGNSYTSYYAY
105.	VH de E1L	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVSS
106.	VH de E1L	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAATCGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGACACTTCGGTAATAGCTACA CATCCTACTACGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
107.	VL de E1L	artificial	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
108.	VL de E1L	artificial	nt	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA

				ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
109.	VH-Pde E1L	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVSS
110.	VH-Pde E1L	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAATCGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA CATCCTACTACGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
111.	VL-P de E1L	artificial	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
112.	VL-P de E1L	artificial	nt	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
113.	VH-VLde E1L	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
114.	VH-VLde E1L	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAATCGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA CATCCTACTACGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
115.	VH-VL-Pde E1L	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKSRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYTSYYAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF

				LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
116.	VH-VL-P de E1L	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAATCGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA CATCCTACTACGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
117.	CDR-L1 de E2M	artificial	aa	RSSTGAVTSGYYPN
118.	CDR-L2de E2M	artificial	aa	ATDMRPS
119.	CDR-L3de E2M	artificial	aa	ALWYSNRWV
120.	CDR-H1de E2M	artificial	aa	GYAMN
121.	CDR-H2de E2M	artificial	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKE
122.	CDR-H3de E2M	artificial	aa	HRNFGNSYLSWFAY
123.	VHde E2M	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVSS
124.	VHde E2M	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATAGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
125.	VLde E2M	artificial	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
126.	VLde E2M	artificial	nt	CAGACTCTTCTGACTCAGGAACCTTCACTCACCCTATCACCTCCTGCCAACACTCACACTCACTTC TCGCTCCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
127.	VH-Pde E2M	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS

				VKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVSS
128.	VH-P de E2M	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATAGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
129.	VL-P de E2M	artificial	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDMRPSGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
130.	VL-P de E2M	artificial	nt	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATGAGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
131.	VH-VL de E2M	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDM RPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
132.	VH-VL de E2M	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATAGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATG AGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
133.	VH-VL-P de E2M	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNGYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKERFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHRNFGNSYLSWFAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGATDM RPSGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
134.	VH-VL-P de E2M	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG

			GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGTGAGACATAGGAACTTCGGTAATAGCTACT TATCCTGGTTCGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTCGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGCCACTGACATG AGGCCCTCTGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGCGTACACCCACAGCGATCAGCCACAATATTACTCTCCTCTATCGTACACCAACCCCTGGC TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
135.	CDR-L1 de F7O	artificial	aa	GSSTGAVTSGYYPN
136.	CDR-L2 de F7O	artificial	aa	GTKFLAP
137.	CDR-L3 de F7O	artificial	aa	ALWYSNRWV
138.	CDR-H1 de F7O	artificial	aa	VYAMN
139.	CDR-H2 de F7O	artificial	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKK
140.	CDR-H3 de F7O	artificial	aa	HGNFGNSYISWWAY
141.	VH de F7O	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVSS
142.	VH de F7O	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGATTGGTGCAGCCTGGCGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
143.	VL de F7O	artificial	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
144.	VL de F7O	artificial	nt	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
145.	VH-P de F7O	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVSS
146.	VH-P de F7O	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG

				GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
147.	VL-Pde F7O	artificial	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
148.	VL-Pde F7O	artificial	nt	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAACCAGGTC AGGCACCCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
149.	VH-VL de F7O	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
150.	VH-VL de F7O	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
151.	VH-VL-Pde F7O	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNVYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKKRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGYYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNRWVFGGGTKLTVL
152.	VH-VL-P de F7O	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATGTGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAAAGAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA

				TATCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCTACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGCTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
153.	CDR-L1de F12Q	artificial	aa	GSSTGAVTSGNYPN
154.	CDR-L2de F12Q	artificial	aa	GTKFLAP
155.	CDR-L3de F12Q	artificial	aa	VLWYSNRWV
156.	CDR-H1 de F12Q	artificial	aa	SYAMN
157.	CDR-H2 de F12Q	artificial	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKG
158.	CDR-H3 de F12Q	artificial	aa	HGNFGNSYVSWWAY
159.	VH de F12Q	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSS
160.	VHde F12Q	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA CTCAAAGGCAGCTTCACCATCTCCAGAGATCATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
161.	VLde F12Q	artificial	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
162.	VLde F12Q	artificial	nt	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
163.	VH-Pde F12Q	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSS
164.	VH-Pde F12Q	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG

				TTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
165.	VL-Pde F12Q	artificial	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
166.	VL-Pde F12Q	artificial	nt	GAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
167.	VH-VL de F12Q	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
168.	VH-VL de F12Q	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACT ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
169.	VH-VL-Pde F12Q	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNSYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKGRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
170.	VH-VL-P de F12Q	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAGCTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA GTGAAAGGCAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACG TTTCCTGGTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCT GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACT

				ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
171.	CDR-L1 de I2C	artificial	aa	GSSTGAVTSGNYPN
172.	CDR-L2 de I2C	artificial	aa	GTKFLAP
173.	CDR-L3 de I2C	artificial	aa	VLWYSNRWV
174.	CDR-H1 de I2C	artificial	aa	KYAMN
175.	CDR-H2 de I2C	artificial	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKD
176.	CDR-H3 de I2C	artificial	aa	HGNFGNSYISYWAY
177.	VH de I2C	artificial	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
178.	VH de I2C	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTTGGAATTGGTTGCTCGCATTAAGAAGTAAATATTAATTAATTGCAACATATTTATTGCCGATTTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
179.	VL de I2C	artificial	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
180.	VL de I2C	artificial	nt	CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGACTGAGGCAGA ATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
181.	VH-P de I2C	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
182.	VH-P de I2C	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG GTTTTGGAATTGGTTGCTCGCATTAAGAAGTAAATATTAATTAATTGCAACATATTTATTGCCGATTTCA GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCA
183.	VL-P de I2C	artificial	aa	ELVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL

184.	VL-Pde I2C	artificial	nt
			aa
185.	VH-VL de I2C	artificial	nt
			aa
186.	VH-VL de I2C	artificial	nt
			aa
187.	VH-VL-P dé I2C	artificial	nt
			aa
188.	VH-VL-P de I2C	artificial	nt
			aa

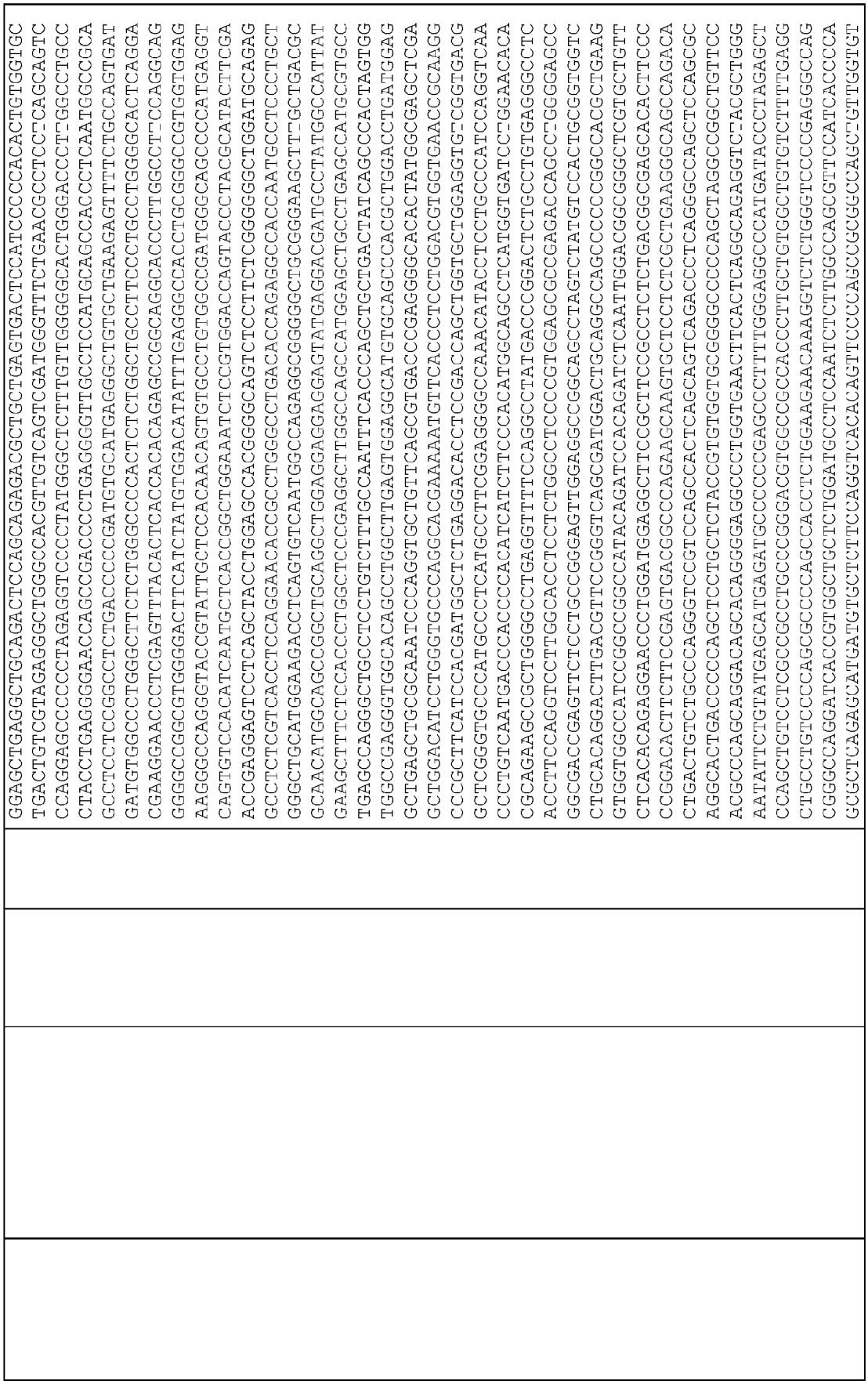
				TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
189.	EpCAM-D1-hNG2	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCACGGCGAC
				TTTTGCCGCAGCTCAGGAAGAATGTGTCTGTGAAAACTACAAGCTGGCCGTAAACTGCTTTGTGA
				ATAATAATCGTCAATGCCAGTGTACTTCAGTTGGTGCACAAAATACTGTCATTTGCTCAAAGCTG
				GCTGCCAAATGTTTGGTGATGAAGGCAGAAATGAATGGCTCAAAACTTGGGAGAAGAGCAAAACC
				TGAAGGGGCCCTCCAGAACAATGATGGCTTTATGATCCTGACTGCGATGAGAGCGGGCTCTTTA
				AGGCCAAGCAGTGCAACGGCACCTCCACGTGCTGGTGTGTGAACACTGCTGGGGTCAGAAGAACA
				GACAAGGACACTGAAATAACCTGCTCTGAGCGAGTGAGAACCTACTGGATCATCATCATGAACTAAA
				ACACAAAGCAAGAGAAAAACCTTATGATAGTAAAAGTTTGCGGACTGCACTTCAGAAGGAGATCA
				CAACGCGTTATCAACTGGATCCAAAAATTTATCACGAGTATTTTGTATGAGAATAATGTTATCACT
				ATTGATCTGGTTCAAAATTCTTCTCAAAAAACTCAGAATGATGTGGACATAGCTGATGGCTTA
				TTATTTTGAAAAAGATGTTAAAGGTGAATCCTTGTTTCATTCTAAGAAAATGGACCTGACAGTAA
				ATGGGGAACAACTGGATCTGGATCCTGGTCAAACTTTAATTTATTATGTTGATGAAAAGCACCT
				GAATTTTCAATGCAGGGTCTAAAAGGCGTACACTCCGACTACAAAGACGATGACGACAAGTCCGT
				ACACTCCGCTTCCTTCTTCGGTGAGAACCACCTGGAGGTGCCTGTGGCCACGGCTCTGACCGACA
				TAGACCTGCAGCTTCCACAGTTCTCCACGTCCCAGCCCGAAGCCCTCCTTCTCCTGGCAGCAGGCCCA
				GCTGACCACCTCCTGCTGCAGCTCTACTCTGGACGCCTGCAGGTCAGACTTGTTCTGGGCCAGGA
				GGAGCTGAGGCTGCAGACTCCCAGCAGAGACGCTGCTGAGTGACTCCATCCCCCACACTGTGGTGC
				TGACTGTCGTAGAGGGCTGGGCCACGTTGTCAGTCGATGGGTTTCTGAACGCCTCCTCCAGCAGTC
				CCAGGAGCCCCCCCTAGAGGTCCCCTATGGGCTCTTTGTTGGGGGCACTGGGACCCCTTGGCCTGCC
				CTACCTGAGGGGAACCAGCCGACCCCCTGAGGGGTTGCCTCCATGCAGCCACCCTCAATGGCCGCA
				GCCTCCTCCGGCCTCTGACCCCCGATGTGCATGAGGGCTGTGCTGAAGAGTTTTCTGCCAGTGAT
				GATGTGGCCCTGGGCTTCTCTGGGCCCCACTCTCTGGCTGCCTTCCCTGCCTGGGGCACTCAGGA
				CGAAGGAACCCTCGAGTTTACACTCACCACACAGAGCCGGCAGGCACCCTTGGCCTTCCAGGCAG
				GGGGCCGGCGTGGGGACTTCATCTATGTGGACATATTTGAGGGCCACCTGCGGGCCGTGGTGGAG
				AAGGGCCAGGGTACCGTATTGCTCCCACAACAGTGTGCCTGTGGCCGATGGGCAGCCCCATGAGGT
				CAGTGTCCACATCAATGCTCACCGGCTGGAAATCTCCGTGGACCAGTACCCTACGCATACTTCGA
				ACCGAGGAGTCCTCAGCTACCTGGAGCCACGGGGCAGTCTCCTTCTTCGGGGGGCTGGATGCAGAG
				GCCTCTCGTCACCTCCAGGAACACCGCCTGGGCCTGACACCAGAGGCCACCAATGCCTCCCTGCT
				GGGCTGCATGGAAGACCTCAGTGTCAATGGCCAGAGGCGGGGCTGCGGGAAGCTTTGCTGACGC
				GCAACATGGCAGCCGGCTGCAGGCTGGAGGAGGAGGAGTATGAGGACGATGCCTATGGCCATTTAT
				GAAGCTTTCTCCACCCTGGCTCCCGAGGCTTGGCCAGCCATGGAGCTGCCTGAGCCATGCGTGCC
				TGAGCCAGGGCTGCCTCCTGTCTTTGCCAATTTCACCCAGCTGCTGACTATCAGCCCACTAGTGG
				TGGCCGAGGGTGGCACAGCCTGGCTTGAGTGGAGGCATGTGCAGCCCACGCTGGACCTGATGGAG
				GCTGAGCTGCGCAAATCCCAGGTGCTGTTCAGCGTGACCCGAGGGGCACACTATGGCGAGCTCGA
				GCTGGACATCCTGGGTGCCCAGGCACGAAAAATGTTCACCCTCCTGGACGTGGTGAACCGCAAGG
				CCCGCTTCATCCACGATGGCTCTGAGGACACCTCCGACCAGCTGGTGCTGGAGGTGTCGGTGACG

			GCTCGGGTGCCCATGCCCTCATGCCTTCGGAGGGGCCAAACATACCTCCTGCCCATCCAGGTCAA
			CCCTGTCAATGACCCACCCCACATCATCTTCCCACATGGCAGCCTCATGGTGATCC-GGAACACA
			CGCAGAAGCCGCTGGGGCCTGAGGTTTCCAGGCCTATGACCCGGACTCTGCCTGTGAGGGCCTC
			ACCTTCCAGGTCCTTGGCACCTCCTCTGGCCTCCCCGTGGAGCGCCGAGACCAGCC-GGGGAGCC
			GGCGACCGAGTTCTCCTGCCGGGAGTTGGAGGCCGGCAGCCTAGTCTATGTCCACTGCGGTGGTC
			CTGCACAGGACTTGACGTTCCGGGTCAGCGATGGACTGCAGGCCAGCCCCCCGGCCACGCCTGAAG
			GTGGTGGCCATCCGGCCGGCCATACAGATCCACACAGATCTCAATTGTTTCTAGAGGCCCAACATGTT
			CAGCGTCATCATCCCCCATGTGCCCTGGTACTTCTGCTCCCTGGCGCCTCATCCTGCCCCC-GCTCTTCT
			ACCTCCGAAAAACGCCAACACAAGACGGGCAAGCATGACGTCCAGGTCCTGACTGCCCAAGCCCCCGCAAC
			GGCCTGGCTGGTGACACCGAGACCTTTCGCAAGGTGGAGCCCAGGCCAGGCCATCCCGCTCACAGC
			TGTGCCTGGCCAGGGGCCCCCCTCCAGGAGGCCAGCCTGACCCAGAGCTGCTGCAGTC-CTGCCGGA
			CACCCAACCCTGCCCTTAAGAATGGCCAGTACTGGGTGTGA
190.	EpCAM-D1-hNG2	artificial	aa
			MGWSCIILFLVATATGVHSTATFAAAQEECVCENYKLAVNCFVNNNRQCQCTSVGAQNTVICSKL
			AAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDESGLFKAKQCNGTSTCWCVNTAGVRRT
			DKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKAREKPYDSKSLRTALQKEITTRYQLDPKFITS-LYENNVIT
			IDLVQNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLTVNGEQLDLDPGQTL-YYVDEKAP
			EFSMQGLKGVHSDYKDDDDKSVHSASFFGENHLEVPVATALTDIDLQLQFSTSQPEALLLLAAGP
			ADHLLLQLYSGRLQVRLVLGQEELRLQTPAETLLSDSIPHTVVLTVVEGWATLSVDGFLNASSAV
			PGAPLEVPYGLFVGGTGTLGLPYLRGTSRPLRGCLHAATLNGRSLLRPLTPDVHEGCAEEFSASD
			DVALGFSGPHSLAAFPAWGTQDEGTLEFTLTTQSRQAPLAFQAGGRRGDFIYVDIFEGHLRAVVE
			KGQGTVLLHNSVPVADGQPHEVSVHINAHRLEISVDQYPTHTSNRGVLSYLEPRGSLLGGLDAE
			ASRHLQEHRLGLTPEATNASLLGCMEDLSVNGQRRGLREALLTRNMAAGCRLEEEEYEDDAYGHY
			EAFSTLAPEAWPAMELPEPCVPEPGLPPVFANFTQLLTISPLVVAEGGTAWLEWRHVQPTLDLME
			AELRKSQVLFSVTRGAHYGELELDILGAQARKMFTLLDVVNRKARFIHDGSEDTSDQLVLEVSVT
			ARVPMPSCLRRGQTYLLPIQVNPVNDPPHIIFPHGSLMVILEHTQKPLGPEVFQAYDPDSACEGL
			TFQVLGTSSGLPVERRDQPGEPATEFSCRELEAGSLVYVHCGGPAQDLTFRVSDGLQASPPATLK
			VVAIRPAIQIHRSQLFLEANMFSVIIPMCLVLLLLALIILPLLFYLRKRNKTGKHDVQVLTAKPRN
			GLAGDTETFRKVEPGQAIPLTAVPGQGPPPGGQPDPELLQFCRTPNPALKNGQYWV
191.	EpCAM-D3-hNG2	artificial	nt
			ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCACGGCGAC
			TTTTGCCGCAGCTCAGGAAGAATGTGTCTGTGAAAACTACAAGCTGGCCGTAAACTGCTTGTGA
			ATAATAATCGTCAATGCCAGTGTACTTCAGTTGGTGCACAAAATACTGTCATTTGC-CAAAGCTG
			GCTGCCAAATGTTTGGTGATGAAGGCAGAAATGAATGGCTCAAAACTTGGGAGAAGAGCAAAACC
			TGAAGGGGCCCTCCAGAACAATGATGGGCTTTATGATCCTGACTGCGATGAGAGCGGGCTCTTTA
			AGGCCAAGCAGTGCAACGGCACCTCCACGTGCTGGTGTGTGAACACTGCTGGGGTCAGAAGAACA
			GACAAGGACACTGAAATAACCTGCTCTGAGCGAGTGAGAACCTACTGGATCATCAT-GAACTAAA
			ACACAAAGCAAGAGAAAAACCTTATGATAGTAAAAGTTTGCGGACTGCACTTCAGAAGGAGATCA
			CAACGCGTTATCAACTGGATCCAAAATTTATCACGAGTATTTTGTATGAGAATAATGTTATCACT

ATTGATCTGGTTCAAAATTCTTCTCAAAAAACTCAGAATGATGTGGACATAGCTGAᵀGTGGCTTA
TTATTTTGAAAAAGATGTTAAAGGTGAATCCTTGTTTCATTCTAAGAAAATGGACCᵀGACAGTAA
ATGGGGAACAACTGGATCTGGATCCTGGTCAAACTTTAATTTATTATGTTGATGAAAAGCACCT
GAATTTTCAATGCAGGGTCTAAAAGGCGTACACTCCGACTACAAAGACGATGACGACAAGTCCCG
TACGAGATCTGGATCCCAATTGGACGGCGGCTCGTGCTGTTCTCACACAGAGGAACCCTGGATG
GAGGCTTCCGCTTCCGCCTCTCTGACGGCGAGCACACTTCCCCCGGACACTTCTTCCGAGTGACG
GCCCAGAAGCAAGTGCTCCTCTCGCTGAAGGGCAGCCAGACACTGACTGTCTGCCCAGGGTCCGT
CCAGCCACTCAGCAGTCAGACCCTCAGGGCCAGCTCCAGCGGCAGGCACTGACCCCCAGCTCCTGC
TCTACCGTGTGGTGCGGGGCCCCCAGCTAGGCCGGCTGTTCCACGCCCAGCAGGACAGCACAGGG
GAGGCCCTGGTGAACTTCACTCAGGCAGAGGTCTACGCTGGGAATATTCTGTATGAGCATGAGAT
GCCCCCCGAGCCCTTTGGGAGGCCCATGATACCCTAGAGCTCCAGCTGTCCTCGCCGCCTGCCC
GGGACGTGGCCGCCACCCTTGCTGTGGCTGTCTTTGAGGCTGCCTGTCCCCAGCGCCCCAGC
CACCTCTGGAAGAACAAAGGTCTCTGGGTCCCCGAGGGCCAGCGGGCCAGGATCACCGTGGCTGC
TCTGGATGCCTCCAATCTCTTGGCCCAGCGTTCCATCACCCCAGCGCTCAGAGCATGATGTGCTCT
TCCAGGTCACACAGTTCCCCAGCCGCGGCCAGCTGTTGGTGTCCGAGGAGCCCCTCCATGCTGGG
CAGCCCCACTTCCTGCAGTCCCAGCTGGCTGCAGGGCAGCTAGTGTATGCCCACGGCGGTGGGGG
CACCCAGCAGGATGGCTTCCACTTTCGTGCCCACCTCCAGGGGCCAGCAGGGGCCTCCGTGGCTG
GACCCCAAACCTCAGAGGCCTTTGCCATCACGGTGAGGGATGTAAATGAGCGGCCCCCTCAGCCA
CAGGCCTCTGTCCCACTCCGGCTCACCCGAGGCTCTCGTGCCCCCATCTCCCGGGCCCAGCTGAG
TGTGGTGGACCCAGACTCAGCTCCTGGGGAGATTGAGTACGAGGTCCAGCGGGCACCCCACAACG
GCTTCCTCAGCCTGGTGGGTGGTGGCCTGGGGCCCGTGACCCGCTTCACGCAAGCCGATGTGGAT
TCAGGGCGGCTGGCCTTCGTGGCCAACGGGAGCAGCGTGGCAGGCATCTTCCAGCTGAGCATGTC
TGATGGGGCCAGCCCACCCTGCCCATGTCCCTGGCTGTGGACATCCTACCATCCGCCATCGAGG
TGCAGCTGCGGGCACCCCTGGAGGTGCCCCAAGCTTTGGGGCGCTCCTCACTGAGCCAGCAGCAG
CTCCGGGTGGTTTCAGATCGGGAGGAGCCAGAGGCAGCATACCGGTTGATCCAGGGACCCCAGTA
TGGGCATCTCCTGGTGGGCGGGCGGCCCACCTCGGCCTTCAGCCAATTCCAGATAGACCAGGGCG
AGGTGGTCTTTGCCTTCACCAACTCCTCCTCCTCTCATGACCACTTCAGAGTCCTGGCACTGGCT
AGGGGTGTCAATGCATCAGCCGTAGTGAACGTCACTGTGAGGGCTCTGCTGCATGTGTGGGCAGG
TGGGCCATGGCCCCAGGGTGCCACCCTGCGCCTGGACCCCACCGTCCTAGATGCTGGCGAGCTGG
CCAACCGCACAGACAGTGTGCCGCGCTTCCGCCTCCTGGAGGGACCCCGGCATGGCCGCGTGGTC
CGCGTGCCCCGAGCCAGGACGGAGCCCGGGGGCAGCCAGCTGGTGGAGCAGTTCACᵀCAGCAGGA
CCTTGAGGACGGGAGGCTGGGGCTGGAGGTGGCAGGCCAGAGGGAGGGCCCCCGGCCCCGCAG
GTGACAGTCTCACTCTGGAGCTGTGGGCACAGGGCGTCCCGCCTGCTGTGGCCTCCCTGGACTTT
GCCACTGAGCCTTACAATGCTGCCCGGCCCTACAGCGTGCCCTGCTCAGTGTCCCCGAGGCCGC
CCGGACGGAAGCAGGGAAGCCAGAGAGCAGCACCCCCACAGGCGAGCCAGGCCCCAᵀGGCATCCA
GCCCTGAGCCCGCTGTGGCCAAGGGAGGCTTCCTGAGCTTTCTAGAGGCCAACATGᵀTCAGCGTC
ATCATCCCCATGTGCCTGGTACTTCTGCTCCTGGCGCTCATCCTGCCCCTGCTCTTCTACCTCCG

			GGAGCTGAGGCTGCAGACTCCAGCAGAGACGCTGCTGAGTGACTCCATCCCCCACACTGTGGTGC
			TGACTGTCGTAGAGGGCTGGGCCACGTTGTCAGTCGATGGGTTTCTGAACGCCTCC-CAGCAGTC
			CCAGGAGCCCCCCCTAGAGGTCCCCTATGGGCTCTTTGTTGGGGGCACTGGGACCCT-GGCCTGCC
			CTACCTGAGGGGAACCAGCCGACCCCTGAGGGGTTGCCTCCATGCAGCCACCCTCAATGGCCGCA
			GCCTCCTCCGGCCTCTGACCCCCGATGTGCATGAGGGCTGTGCTGAAGAGTTTCTGCCAGTGAT
			GATGTGGCCCTGGGCTTCTCTGGGCCCCACTCTCTGGCTGCCTTCCCTGCCTGGGGCACTCAGGA
			CGAAGGAACCCTCGAGTTTACACTCACCACACAGAGCCGGCAGGCACCCTTGGCCT-CCAGGCAG
			GGGGCCGGCGTGGGGACTTCATCTATGTGGACATATTTGAGGGCCACCTGCGGGGCCGTGGTGGAG
			AAGGGCCAGGGTACCGTATTGCTCCCACAACAGTGTGCCTGTGGCCGATGGGCAGCCCCATGAGGT
			CAGTGTCCACATCAATGCTCACCGGCTGGAAATCTCCGTGGACCAGTACCCTACGCATACTTCGA
			ACCGAGGAGTCCTCAGCTACCTGGAGCCACGGGGCAGTCTCCTTCTCGGGGGGCTGGATGCAGAG
			GCCTCTCGTCACCTCCAGGAACACCGCCTGGGCCTGACACCAGAGGCCACCAATGCCTCCCTGCT
			GGGCTGCATGGAAGACCTCAGTGTCAATGGCCAGAGGCGGGGCTGCGGGAAGCTT-GCTGACGC
			GCAACATGGCAGCCGGCTGCAGGCTGGAGGAGGAGGAGTATGAGGACGATGCCTATGGCCATTAT
			GAAGCTTTCTCCACCCTGGCTCCCGAGGCTTGGCCAGCCATGGAGCTGCCTGAGCCATGCGTGCC
			TGAGCCAGGGCTGCCTCCTGTCTTTGCCAATTTCACCCAGCTGCTGACTATCAGCCCACTAGTGG
			TGGCCGAGGGTGGCACAGCCTGGCTTGAGTGGAGGCATGTGCAGCCCACGCTGGACCTGATGGAG
			GCTGAGCTGCGCAAATCCCAGGTGCTGTTCAGCGTGACCCGAGGGGCACACTATGGCGAGCTCGA
			GCTGGACATCCTGGGTGCCCAGGCACGAAAAATGTTCACCCTCCTGGACGTGGTGAACCGCAAGG
			CCCGCTTCATCCACGATGGCTCTGAGGACACCTCCGACCAGCTGGTGCTGGAGGTG-CGGTGACG
			GCTCGGGTGCCCATGCCCTCATGCCTTCGGAGGGGCCAAACATACCTCCTGCCCATCCAGGTCAA
			CCCTGTCAATGACCCACCCCACATCATCTTCCCACATGGCAGCCTCATGGTGATCC-GGAACACA
			CGCAGAAGCCGCTGGGGCCTGAGGTTTTCCAGGCCTATGACCCGGACTCTGCCTGTGAGGGCCTC
			ACCTTCCAGGTCCTTGGCACCTCCTCTGGCCTCCCCGTGAGCGCCCAGACCAGCC-GGGGAGCC
			GGCGACCGAGTTCTCCTGCCGGGAGTTGGAGGCCGGCAGCCTAGTCTATGTCCACTGCGGTGGTC
			CTGCACAGGACTTGACGTTCCGGGTCAGCGATGGACTGCAGGCCAGCCCCCCGGCCACGCTGAAG
			GTGGTGGCCATCCGGCCGGCCATACAGATCCACAGATCTCAATTGGACGGCGGGCTCGTGCTGTT
			CTCACACAGAGGAACCCTGGATGGAGGCTTCCGCTCTCCGCCTCTCTTGACGGCGAGCACACTTCCC
			CCGGACACTTCTTCCGAGTGACGGCCCAGAAGCAAGTGCTCCTCTCGCTGAAGGGCAGCCAGACA
			CTGACTGTCTGCCCAGGGTCCGTCCAGCCACTCAGCAGTCAGACCCTCAGGGCCAGCTCCAGCGC
			AGGCACTGACCCCCAGCTCCTGCTCTACCGTGTGGTGCGGGCCCCCAGCTAGGCCGGCTGTTCC
			ACGCCCAGCAGGACAGCACAGGGAGGCCCTGGTGAACTTCACTCAGAGGCAGAGGTC-ACGCTGGG
			AATATTCTGTATGAGCATGAGATGCCCCCCGAGCCCTTTGGGAGGCCCATGATACCCTAGAGCT
			CCAGCTGTCCTCGCCGCCTGCCCGGGACGTGGCCGCCACCCTTGCTGTGGCTGTGTCTTTGAGG
			CTGCCTGTCCCCAGCGCCCCAGCCACCTCTGGAAGAACAAAGGTCTCTGGGTCCCCGAGGGCCAG
			CGGGCCAGGATCACCGTGGCTGCTCTGGATGCCTCCAATCTCTTGGCCAGCGTTCCATCACCCCA
			GCGCTCAGAGCATGATGTGCTCTTCCAGGTCACACAGTTCCCCAGCCGCGGCCAG-CGTTGGTGT

			AAAACGCAACAAGACGGGCAAGCATGACGTCCAGGTCCTGACTGCCAAGCCCCGCAACGGCCTGG CTGGTGACACCGAGACCTTTCGCAAGGTGGAGCCAGGCCATCCCGCTCACAGCTGTGCCT GGCCAGGGGCCCCCTCCAGGAGGCCAGCCTGACCCAGAGCTGCTGCAGTTCTGCCGGACACCCAA CCCTGCCCTTAAGAATGGCCAGTACTGGGTGTGA
192.	EpCAM-D3-hNG2	artificial	aa	MGWSC I I LF LVAT ATGVHS TAT F AAAQEECVCENYKLAVNCF VNNNRQCQC TSVGAQNTVL CSKL AAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDESGLFKAKQCNGTSTCWCVNTAGVRRT DKDTEITCSERVRTYWI I I ELKHKARE KPYDSKSLRTALQKEI TTRYQLDPKFI TS I LYENNVI T I DLVQNSSQKTQNDVDI ADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLTVNGEQLDLDPGQTL I YYVDEKAP EFSMQGLKGVI I SDYKDDDDKSRTRSGSQLDGGLVLFSI IRGTLDGGTRFRLSDGEI I TSPGI I TFRVT AQKQVLLSLKGSQTLTVCPGSVQPLSSQTLRASSSAGTDPQLLLYRVVRGPQLGRLFHAQQDSTG EALVNFTQAEVYAGNI LYEHEMPPEPFWEAHDTLELQLSSPPARDVAATLAVAVSFEAACPQRPS HLWKNKGLWVPEGQRARI TVAALDASNLLASVPSPQRSEHDVLFQVTQFPSRGQLLVSEEPLHAG QPHFLQSQLAAGQLVYAHGGGGTQQDGFHFRAHLQGPAGASVAGPQTSEAFATTVRDVNERPPQP QASVPLRLTRGSRAPI SRAQLSVVDPDSAPGEI EYEVQRAPHNGFLSLVGGGLGPVCRFTQADVD SGRLAFVANGSSVAGI FQLSMSDGASPPLPMSLAVDI LPSAI EVQLRAPLEVPQALGRSSLSQQQ LRVVSDREEPEAAYRLLQGPQYGHLLVGGRPTSAFSQFQI DQGEVVFAFTNSSSHDHFRVLALA RGVNASAVVNVTVRALLHVWAGGPWPQGATLRLDPTVLDAGELANRTDSVPRFRLLEGPRHGRVV RVPRARTEPGGSQLVEQFTQQDLEDGRLGLEVGRPEGRAPGPAGDSLTLELWAQGVPPAVASLDF ATEPYNAARPYSVALLSVPEAARTEAGKPFESSTPTGEPGPMASSPEPAVAKGGFLSFLEANMFSV I I PMCLVLLLLALI LPLLFYLRKRNKTGKHDVQVLTAKPRNGLAGDTETFRKVEPGQAI PLTAVP GQGPPPGGQPDPELLQFCRTPNPALKNGQYWV
193.	EpCAM-D1D3-hNG2	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCACGGCGAC TTTTGCCGCAGCTCAGGAAGAATGTGTCTGTGAAAACTACAAGCTGGCCGTAAACTGCTTTGTGA ATAATAATCGTCAATGCCAGTGTACTTCAGTTGGTGCACAAAATACTGTCATTTGCTCAAAGCTG GCTGCCAAATGTTTGGTGATGAAGGCAGAAATGAATGGCTCAAAACTTGGGAGAAGAGCAAAACC TGAAGGGGCCCTCCAGAACAATGATGGCTTTATGATCCTGACTGCGATGAGAGCGGGCTCTTTA AGGCCAAGCAGTGCAACGGCACCTCCACGTGCTGGTGTGTGAACACTGCTGGGGTCAGAAGAACA GACAAGGACACTGAAATAACCTGCTCTGAGCGAGTGAGAACCTACTGGATCATCATCATGAACTAAA ACACAAAGCAAGAGAAAAAACCTTATGATAGTAAAAGTTTGCGGACTGCACTTCAGAAGGAGATCA CAACGCGTTATCAACTGGATCCAAAATTTATCACGAGTATTTTGTATGAGAATAATGTTATCACT ATTGATCTGGTTCAAAATTCTTCTCAAAAAACTCAGAATGATGTGGACATAGCTGACTGGCTTA TTATTTTGAAAAAGATGTTAAAGGTGAATCCTTGTTTCATTCTAAGAAAATGGACCCGACAGTAA ATGGGGAACAACTGGATCTGGATCCTGGTCAAACTTTAATTTATTATGTTGATGAAAAAGCACCT GAATTTTCAATGCAGGGTCTAAAAGGCGTACACTCCGACTACAAAGACGATGACGACAAGTCCGT ACACTCCGCTTCCTTCTTCGGTGAGAACCACCTGGAGGTGCCTGTGGCCCACGGCTCTGACCGACA TAGACCTGCAGCTGCAGTTCTCCACGTCCCAGCCCGAAGCCCTCCTTCTCCTGGCAGCAGGCCCA GCTGACCACCTCCTGCTGCAGCTCTACTCTGGACGCCTGCAGGTCAGACTTGTTCTGGGCCAGGA


GGAGCTGAGGCTGCAGACTCCAGCAGAGACGCTGCTGAGTGACTCCATCCCCCACACTGTGGTGC
TGACTGTCGTAGAGGGCTGGGCCACGTTGTCAGTCGATGGGTTTCTGAACGCCTCCTCCTCAGCAGTC
CCAGGAGCCCCCCCTAGAGGTCCCCTATGGGCTCTTTGTTGGGGGCACTGGGACCCTTGGCCTGCC
CTACCTGAGGGGAACCAGCCGACCCCTGAGGGGTTGCCTCCATGCAGCCCACCCTCAATGGCCGCA
GCCTCCTCCGGCCTCTGACCCCCGATGTGCATGAGGGCTGTGCTGAAGAGTTTCTGCCAGTGAT
GATGTGGCCCTGGGCTTCTCTGGGCCCCACTCTCTGGCTGCCTTCCCTGCCTGGGGCACTCAGGA
CGAAGGAACCCTCGAGTTTACACTCACCACACAGAGCCGGCAGGCACCCTTGGCCTTCCAGGCAG
GGGGCCGGCGTGGGGACTTCATCTATGTGGACATATTTGAGGGCCACCTGCGGGCCGTGGTGGAG
AAGGGCCAGGGTACCGTATTGCTCCACAACAGTGTGCCTGTGGCCGATGGGCAGCCCCATGAGGT
CAGTGTCCACATCAATGCTCACCGGCTGGAAATCTCCGTGGACCAGTACCCTACGCATACTTCGA
ACCGAGGAGTCCTCAGCTACCTGGAGCCACGGGGCAGTCTCCTTCTCGGGGGGCTGGATGCAGAG
GCCTCTCGTCACCTCCAGGAACACCGCCTGGGCCTGACACCAGAGGCCACCAATGCCTCCCTGCT
GGGCTGCATGGAAGACCTCAGTGTCAATGGCCAGAGGCGGGGGCTGCGGGAAGCTTTGCTGACGC
GCAACATGGCAGCCGGCTGCAGGCTGGAGGAGGAGTATGAGGACGATGCCTATGGCCATTTAT
GAAGCTTTCTCCACCCTGGCTCCCGAGGCTTGGCCAGCCATGGAGCTGCCTGAGCCATGCGTGCC
TGAGCCAGGGCTGCCTCCTGTCTTTGCCAATTTCACCCAGCTGCTGACTATCAGCCCACTAGTGG
TGGCCGAGGGTGGCACAGCCTGGCTTGAGTGGAGGCATGTGCAGCCCACGCTGGACCTGATGGAG
GCTGAGCTGCGCAAATCCCAGGTGCTGTTCAGCGTGACCCGAGGGGCACACTATGGCGAGCTCGA
GCTGGACATCCTGGGTGCCCAGGCACGAAAAATGTTCACCCTCCTGGACGTGGTGAACCGCAAGG
CCCGCTTCATCCACGATGGCTCTGAGGACACCTCCGACCAGCTGGTGCTGGAGGTGTCGGTGACG
GCTCGGGTGCCCATGCCCTCATGCCTTCGGAGGGGCCAAACATACCTCCTGCCCATCCAGGTCAA
CCCTGTCAATGACCCACCCCACATCATCTTCCCACATGGCAGCCTCATGGTGATCCTGGAACACA
CGCAGAAGCCGCTGGGGCCTGAGGTTTTCCAGGCCTATGACCCGGACTCTGCCTGTGAGGGCCTC
ACCTTCCAGGTCCTTGGCACCTCCTCTGGCCTCCCCGTGGAGCGCCGAGACCAGCCTGGGAGCC
GGCGACCGAGTTCTCCTGCCGGGAGTTGGAGGCCGGCAGCCTAGTCTATGTCCACTGCGGTGGTC
CTGCACAGGACTTGACGTTCCGGTCAGCGATGGACTGCAGGCCAGCCCCCCGGCCACGCTGAAG
GTGGTGGCCATCCGGCCGGCCATACAGATCCACAGATCTCAATTGGACGGCGGGCTCGTGCTGTT
CTCACACAGAGGAACCCTGGATGGAGGCTTCCGCTTCCGCCTCTCTGACGGCGAGCACACTTCCCC
CCGGACACTTCTTCCGAGTGACGGCCCAGAAGCAAGTGCTCCTCTCGCTGAAGGGCAGCCAGACA
CTGACTGTCTGCCCAGGGTCCGTCCAGCCACTCAGCAGTCAGACCCTCAGGGCCAGCTCCAGCGC
AGGCACTGACCCCCAGCTCCTGCTCTACCGTGTGTGGTGCGGGCCCCCAGCTAGGCCGGCTGTTCC
ACGCCCAGCAGGACAGCACAGGGGAGGGCCCTGGTGAACTTCACTCAGGCAGAGGTCTACGCTGGG
AATATTCTGTATGAGCATGAGATGCCCCCCGAGCCCTTTGGGAGGCCCATGATACCCTAGAGCTT
CCAGCTGTCCTCGCCGCCTGCCCGGGACGTGGCCGCCACCCTTGCTGTGGCTGTGTCTTTGAGG
CTGCCTGTCCCCAGCGCCCCCAGCCACCTCTGGAAGAACACAAAGGTCTCTGGGTCCCCGAGGGCCAG
CGGGCCAGGATCACCGTGGCTGCTCTGGATGCCTCCAATCTCTTGGCCAGCGTTCCATCACCCCA
GCGCTCAGAGCATGATGTGCTCTTCCAGGTCACACAGTTCCCCAGCCGCGGCCAGCTGTTGGTGT

			CCGAGGAGCCCCCTCCATGCTGGGCAGCCCCACTTCCTGCAGTCCCAGCTGGCTGCAGGGCAGCTA
			GTGTATGCCCACGGCGGTGGGGGCACCCAGCAGGATGGCTTCCACTTTCGTGCCCACCTCCAGGG
			GCCAGCAGGGGCCTCCGTGGCTGGACCCCAAACCTCAGAGGCCTTTGCCATCACGGTGAGGGATG
			TAAATGAGCGGCCCCCCTCAGCCACAGGCCTCTGTCCCACTCCGGCTCACCCGAGGCCTCTCGTGCC
			CCCATCTCCCGGGCCCAGCTGAGTGTGGTGGACCCAGACTCAGCTCCTGGGGAGATCTGAGTACGA
			GGTCCAGCGGGCACCCCACAACGGCTTCCTCAGCCTGGTGGTGGCCTGGGGCCCGTGACCC
			GCTTCACGCAAGCCGATGTGGATTCAGGGCGGCTGGCCTTCGTGGCCAACGGGAGCAGCGTGGCA
			GGCATCTTCCAGCTGAGCATGTCTGATGGGGCCAGCCCACCCTGCCCATGTCCCTGGCTGTGGA
			CATCCTACCATCCGCCATCGAGGTGCAGCTGCGGGCACCCCTGGAGGTGCCCCAAGCTTTGGGGC
			GCTCCTCACTGAGCCAGCAGCAGCTCCGGGTGGTTTCAGATCGGGAGGAGCCAGAGGCAGCATAC
			CGGTTGATCCAGGGACCCCAGTATGGGCATCTCCTGGTGGCGGGCGGCCCACCTCGGCCTTCAG
			CCAATTCCAGATAGACCAGGGCGAGGTGGTCTTTGCCTTCACCAACTCCTCCTCCTCTCATGACC
			ACTTCAGAGTCCTGGCACTGGCTAGGGGTGTCAATGCATCAGCCGTAGTGAACGTCACTGTGAGG
			GCTCTGCTGCATGTGTGGGCAGGTGGGCCATGGCCCCAGGGTGCCACACCCTGCGCCTGGACCCCAC
			CGTCCTAGATGCTGGCGAGCCTGGCCAACCGCACACAGACAGTGTGCCGCGCTTCCGCC-CCTGGAGG
			GACCCCGGCATGGCCGCGTGGTCCGCGTGCCCCGAGCCAGGACGGAGCCCGGGGGCAGCCAGCTG
			GTGGAGCAGTTCACTCAGCAGGACCTTGAGGACGGGAGGCTGGGGCTGGAGGTGGGCAGGCCAGA
			GGGGAGGGCCCCCGGCCCCGCAGGTGACAGTCTCACTCTGGAGCTGTGGGCACAGGGCGTCCCGC
			CTGCTGTGGCCTCCCCTGGACTTTGCCACTGAGCCTTACAATGCTGCCCGGCCCTACAGCGTGGCC
			CTGCTCAGTGTCCCCGAGGCCGCCCGGACGGAAGCAGGGAAGCCAGAGAGCAGCACCCCCACAGG
			CGAGCCAGGCCCCCATGGCATCCAGCCCTGAGCCCCGCTGTGGCCAAGGGAGGCTTCC-GAGCTTTC
			TAGAGGCCAACATGTTCAGCGTCATCATCCCCATGTGCCTGGTACTTCTGCTCCTGGCGCTCATC
			CTGCCCCTGCTCTTCTACCTCCGAAAACGCAACAAGACGGGCAAGCATGACGTCCAGGTCCTGAC
			TGCCAAGCCCCCGCAACGGCCTGGCTGGTGACACCGAGACCTTTCGCAAGGTGGAGCCAGGCCAGG
			CCATCCCGCTCACAGCTGTGCCTGGCCAGGGGCCCCCTCCAGGAGGCCAGCCTGACCCAGAGCTG
			CTGCAGTTCTGCCGGACACCCAACCCTGCCCTTAAGAATGGCCAGTACTGGGTGTGA
194.	EpCAM-D1D3-hNG2	artificial	MGWSCIILFLVATATGVHSTATFAAAQEECVCENYKLAVNCFVNNNRQCQCTSVGAQNTVICSKL
			AAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDESGLFKAKQCNGTSTCWCVNTAGVRRT
			DKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKAREKPYDSKSLRTALQKEITTRYQLDPKFITSILYENNVIT
			IDLVQNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLTVNGEQLDLDPGQTLIYYVDEKAP
			EFSMQGLKGVHSDYKDDDDKSVHSASFFGENHLEVPVATALTDIDLQLQFSTSQPEALLLLAAGP
			ADHLLLQLYSGRLQVRLVLGQEELRLQTPAETLLSDSIPHTVVLTVVEGWATLSVDGFLNASSAV
			PGAPLEVPYGLFVGGTGTLGLPYILRGTSRPLRGCLHAATLNGRSLLRPLTPDVHEGCAEEFSASD
			DVALGFSGPHSLAAFPAWGTQDEGTLEFTLTTQSRQAPLAFQAGGRRGDFIYVDIFEGHLRAVVE
			KGQGTVLLHNSVPVADGQPHEVSVHINAHRLEISVDQYPTHTSNRGVLSYLEPRGSLLLGGLDAE
			ASRHLQEHRLGLTPEATNASLLGCMEDLSVNGQRRGLREALLTRNMAAGCRLEEEEYEDDAYGHY
			EAFSTLAPEAWPAMELPEPCVPEPGLPPVFANFTQLLTISPLVVAEGGTAWLEWRHVQPTLDLME

			AELRKSQVLFSVTRGAHYGELELDILGAQARKMFTLLDVVNRKARFIHDGSEDTSDQLVLEVSVT
			ARVPMPSCLRRGQTYLLPIQVNPVNDPPHIIFPHGSLMVILEHTQKPLGPEVFQAYDPDSACEGL
			TFQVLGTSSGLPVERRDQPGEPATEFSCRELEAGSLVYVHCGGPAQDLTFRVSDGLQASPPATLK
			VVAIRPAIQIHRSQLDGGLVLFSHRGTLDGGFRFRLSDGEHTSPGHFFRVTAQKQVLLSLKGSQT
			LTVCPGSVQPLSSQTLRASSSAGTDPQLLLYRVVRGPQLGRLFHAQQDSTGEALVNFTQAEVYAG
			NILYEHEMPPEPFWEAHDTLELQLSSPPARDVAATLAVAVSFEAACPQRPSHLWKNKGLWVPEGQ
			RARITVAALDASNLLASVPSPQRSEHDVLFQVTQFPSRGQLLVSEEPLHAGQPHFLQSQLAAGQL
			VYAHGGGGTQQDGFHFRAHLQGPAGASVAGPQTSEAFAITVRDVNERPPQPQASVPLRLTRGSRA
			PISRAQLSVVDPDSAPGEIEYEVQRAPHNGFLSLVGGGLGPVTRFTQADVDSGRLAFVANGSSVA
			GIFQLSMSDGASPPLPMSLAVDILPSAIEVQLRAPLEVPQALGRSSLSQQQLRVVSDREEPEAAY
			RLIQGPQYGHLLVGGRPTSAFSQFQIDQGEVVFAFTNSSSSHDHFRVLALARGVNASAVVNVTVR
			ALLHVWAGGPWPQGATLRLDPTVLDAGELANRTDSVPRFRLLEGPRHGRVVRVPRARTEPGGSQL
			VEQFTQQDLEDGRLGLEVGRPEGRAPGPAGDSLTLELWAQGVPPAVASLDFATEFYNAARPYSVA
			LLSVPEAARTEAGKPESSTPTGEPGPMASSPEPAVAKGGFLSFLEANMFSVIIPMCLVLLLALI
			LPLLFYLRKRNKTGKHDVQVLTAKPRNGLAGDTETFRKVEPGQAIPLTAVPGQGPPPGGQPDPEL
			LQFCRTPNPALKNGQYWV
195.	EpCAM-D1D2-hNG2	artificial	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCACAGCGAC
			TTTTGCCGCAGCTCAGGAAGAATGTGTCTGTGAAAACTACAAGCTGGCCGTAAACTGCTTTGTGA
			ATAATAATCGTCAATGCCAGTGTACTTCAGTTGGTGCACAAAATACTGTCATTTGCTCAAAGCTG
			GCTGCCAAATGTTTGGTGATGAAGGCAGAAATGAATGGCTCAAAACTTGGGAGAAGAGCAAAACC
			TGAAGGGGCCCTCCAGAACAATGATGGGCTTTATGATCCTGACTGCGATGAGAGCGGGCTCTTTA
			AGGCCAAGCAGTGCAACGGCACCTCCACGTGCTGGTGTGTGAACACTGCTGGGGTCAGAAGAACA
			GACAAGGACACTGAAATAACCTGCTCTGAGCGAGTGAGAACCTACTGGATCATCATCATTGAACTAAA
			ACACAAAGCAAGAGAAAAACCTTATGATAGTAAAAGTTTGCGGACTGCACTTCAGAAGGAGATCA
			CAACGCGTTATCAACTGGATCCAAAATTTATCACGAGTATTTTGTATGAGAATAATGTTATCACT
			ATTGATCTGGTTCAAAATTCTTCTCAAAAAACTCAGAATGATGTGGACATAGCTGATGTGGCTTA
			TTATTTTGAAAAAGATGTTAAAGGTGAATCCTTGTTTCATTCTAAGAAAATGGACCTGACAGTAA
			ATGGGGAACAACTGGATCTGGATCCTGGTCAAACTTTAATTTATTATGTTGATGAAAAGCACCT
			GAATTTTCAATGCAGGGTCTAAAAGGCGTACACTCCGACTACAAAGACGATGACGACAAGTCCGT
			ACACTCCGCTTCCTTCTTCGGTGAGAACCACCTGGAGGTGCCTGTGGCCACGGCTCTGACCGACA
			TAGACCTGCAGCTGCAGTTCTCCACGTCCCAGCCCGAAGCCCTCCTTCTCCTGGCAGCAGGCCCA
			GCTGACCACCTCCTGCTGCAGCTCTACTCTGGACGCCTGCAGGTCAGACTTGTTCTGGGCCAGGA
			GGAGCTGAGGCTGCAGACTCCAGCAGAGACGCTGCTGAGTGACTCCATCCCCCACACTGTGGTGC
			TGACTGTCGTAGAGGGCTGGGCCACGTTGTCAGTCGATGGGTTCTTGAACGCCTCCTCCAGCAGTC
			CCAGGAGCCCCCCCTAGAGGTCCCCTATGGGCTCTTTGTTGGGGGCACTGGGACCCTCTGGCCTGCC
			CTACCTGAGGGGAACCAGCCGACCCCTGAGGGGTTGCCTCCATGCAGCCACCCTCAATGGCCGCA
			GCCTCCTCCGGCCTCTGACCCCCGATGTGCATGAGGGCTGTGCTGAAGAGTTTCTGCCAGTGAT

GATGTGGCCCTGGGCTTCTCTGGGCCCCACTCTCTGGCTGCCTTCCCTGCCTGGGGCACTCAGGA
CGAAGGAACCCTCGAGTTTACACTCACCACACAGAGCCGGCAGGCACCCTTGGCCT-CCAGGCAG
GGGGCCGGCGTGGGGACTTCATCTATGTGGACATATTTGAGGGCCACCTGCGGGCCGTGGTGGAG
AAGGGCCAGGGTACCGTATTGCTCCCACAACACAGTGTGCCTGTGGCCGATGGGCAGCCCCATGAGGT
CAGTGTCCACATCAATGCTCACCGGCTGGAAATCTCCGTGGACCAGTACCCTACGCATACTTCGA
ACCGAGGAGTCCTCAGCTACCTGGAGCCACGGGGCAGTCTCCTTCTCGGGGGGCTGGATGCAGAG
GCCTCTCGTCACCTCCAGGAACACCGCCTGGGCCTGACACCAGAGGCCACCAATGCCTCCCTGCT
GGGCTGCATGGAAGACCTCAGTGTCAATGGCCAGAGGCGGGGCTGCGGGAAGCTT-GCTGACGC
GCAACATGGCAGCCGGCTGCAGGCTGGAGGAGGAGGAGTATGAGGACGATGCCCTATGGCCATTAT
GAAGCTTTCTCCACCCTGGCTCCCGAGGCTTGGCCAGCCATGGAGCTGCCTGAGCCATGCGTGCC
TGAGCCAGGGCTGCCTCCTGTCTTTGCCAATTTCACCCAGCTGCTGACTATCAGCCCACTAGTGG
TGGCCGAGGGTGGCACAGCCTGGCTTGAGTGGAGGCATGTGCAGCCCACGCTGGACCTGATGGAG
GCTGAGCTGCGCAAATCCCAGGTGCTGTTCAGCGTGACCCGAGGGGCACACTATGGCGAGCTCGA
GCTGGACATCCTGGGTGCCCAGGCACGAAAAATGTTCACCCTCCTGGACGTGGTGAACCGCAAGG
CCCGCTTCATCCACGATGGCTCTGAGGACACCTCCGACCAGCTGGTGCTGGAGGTG-CGGTGACG
GCTCGGGTGCCCATGCCCTCATGCCTTCGGAGGGGCCAAACATACCTCCTGCCCATCCAGGTCAA
CCCTGTCAATGACCCACACCCACATCATCTTCCCACATGGCAGCCTCATGGTGATCC-GGAACACA
CGCAGAAGCCGCTGGGGCCTGAGGTTTTCCAGGCCTATGACCCGGACTCTGCCTGTGAGGGCCTC
ACCTTCCAGGTCCTTGGCACCTCCTCTGGCCTCCCCGTGGAGCGCCGAGACCAGCC-GGGGAGCC
GGCGACCGAGTTCTCCTGCCGGGAGTTGGAGGCCGGCAGCCTAGTCTATGTCCACTGCGGTGGTC
CTGCACAGGACTTGACGTTCCGGTCAGCGATGGACTGCAGGCCAGCCCCCGGCCACGCTGAAG
GTGGTGGCCATCCGGCCGGCCATACAGATCCACAGATCTACAGGGTTGCGACTGGCCCAAGGCTC
TGCCATGCCCATCTTGCCCGCCAACCTGTCGGTGGAGACCAATGCCGTGGGGCAGGATGTGAGCG
TGCTGTTCCGCGTCACTGGGGCCCTGCAGTTTGGGAGCTGCAGAAGCATAGTACAGGTGGGGTG
GAGGGTGCTGAGTGGTGGCCACACAGGCGTTCCACCAGCGGGATGTGGAGCAGGGCCGCGTGAG
GTACCTGAGCACTGACCCACAGCACCACGCTTACGACACCGTGGAGAACCTGGCCC-GGAGGTGC
AGGTGGGCCAGGAGATCCTGAGCAATCTGTCCTTCCCAGTGACCATCCAGAGAGCCACTGTGTGG
ATGCTGCGGCTGGAGCCACTGCACACTCAGAACACCCAGCAGGAGACCCTCACCACAGCCCACCT
GGAGGCCACCCTGGAGGAGGCAGGCCCAAGCCCCCCAACCTTCCATTATGAGGTGG-TCAGGCTC
CCAGGAAAGGCAACCTTCAACTACAGGGCACAAGGCTGTCAGATGGCCAGGGCTTCACCCAGGAT
GACATACAGGCTGGCCGGTGACCTATGGGGCCACAGCTCGTGCCTCAGAGGCAGTCGAGGACAC
CTTCCGTTTCCGTGTCACGGCGCCACCATATTTCTCCCCACTCTATACCTTCCCCA-CCACATTG
GTGGTGACCCAGATGCGCCTGTCCTCACCAATGTCCTCCTCGTGGTGCCTGAGGGTGGTGAGGGT
GTCCTCTCTGCTGACCACCTCTTTGTCAAGAGTCTCAACAGTGCCAGCTACCTCTA-GAGGTCAT
GGAGCGGCCCCGCCTTGGAGGTTGGCTTGGCGTGGGACACAGGACAAGACCACTA-GGTGACAT
CCTTCACCAATGAAGACCTGTTGCGTGGCCGGCTGGTCTACCAGCATGATGACTCCGAGACCACA
GAAGATGATATCCCATTTGTTGCTACCCGCCAGGGCGAGAGCAGTGGTGACATGGCCTGGGAGGA

			GGTACGGGGGTGTCTTCCGAGTGGCCATCCAGCCCCGTGAATGACCACGCCCCTGTGCAGACCATCA
			GCCGGATCTTCCATGTGGCCCGGGGTGGGCGGCGGCTGCTGACTACAGACGACGTGGCCTTCAGC
			GATGCTGACTCGGGCTTTGCTGACGCCCAGCTGGTGCTTACCCGCAAGGACCTCCTCTTTGGCAG
			TATCGTGGCCGTAGATGAGGCCCACGCGGCCCATCTACCGCCTTCACCCAGGAGGACCTCAGGAAGA
			GGCGAGTACTGTTCGTGCACTCAGGGGCTGACCGTGGCTGGATCCAGCTGCAGGTGTCCGACGGG
			CAACACCAGGCCACTGCGCTGCTGGAGGTGCAGGCCTCGGAACCCTACCTCCGTGTGGCCAACGG
			CTCCAGCCTTGTGGTCCCTCAAGGAGGCCAGGGCACCATCGACACGGCCGTGCTCCACCTGGACA
			CCAACCTCGACATCCGCAGTGGGGATGAGGTCCACTACCACGTCACAGCTGGCCCTCGCTGGGGA
			CAACTAGTCCGGGCTGGTCAGCCAGCCACAGCCTTCTCCCAGCAGGACCTGCTGGACGTCCGGCCGT
			TCTCTATAGCCACAATGGCAGCCTCAGCCCCGAAGACACCATGGCCTTCTCCGTGGAAGCAGGGC
			CAGTGCACACGGATGCCACCCTACAAGTGACCATTGCCCTAGAGGGCCCACTGGCCCCACTGAAG
			CTGGTCCGGCACAAGAAGATCTACGTCTTCCAGGGAGAGGCAGCTGAGATCAGAAGGGACCAGCT
			GGAGGCAGCCCAGGAGGCAGTGCCACCTGCAGACATCGTATTCTCAGTGAAGAGCCCACCGAGTG
			CCGGCTACCTGGTGATGGTGTCGCGTGGCGCCTTGGCAGATGAGCCACCCAGCCTGGACCCTGTG
			CAGAGCTTCTCCCAGGAGGCAGTGGACACAGGCAGGGTCCTGTACCTGCACTCTAGACCTGAGGC
			CTGGAGCGATGCCTTCTCGCTGGATGTGGCCTCAGGCCTGGGTGCTCCCCTCGAGGGCGTCCTTG
			TGGAGCTGGAGGTGCTGCCCGCTGCCATCCCACTAGAGGCGCAAAACTTCAGCGTCCCTGAGGGT
			GGCAGCCTCACCCTGGCCCCTCCACTGCTCCGTGTCTCCGGGCCCTACTTCCCCACCTCTCCTGGG
			CCTCAGCCTGCAGGTGCTGGAGCCACCCCAGCATGGACCCCTGCAGAAGGAGGACGGACCTCAAG
			CCAGGACCCTCAGCGCCTTCTCCTGGAGAATGGTGGAAGAGCAGCTGATCCGCTACGTGCATGAC
			GGGAGCGAGACACTGACAGACAGTTTTGTCCTGATGGCTAATGCCTCCGAGATGGACGCCCAGAG
			CCATCCTGTGGCCTTCACTGTCACTGTCCTGCCTGTCAATGACCAACCCCCCATCCTCACTACAA
			ACACAGGCCTGCAGATGTGGGAGGGGGCCACTGCGCCCATCCCTGCGGAGGCTCTGAGGAGCACG
			GACGGCGACTCTGGGTCTGAGGATCTGGTCTACACCATCGAGCAGCCCAGCAACGGCGGCGGTAGT
			GCTGCGGGGGGCGCCGGCACTGAGGTGCGCAGCTTCACGCAGGCCCAATTGTTTCTAGAGGCCA
			ACATGTTCAGCGTCATCATCCCCATGTGCCTGGTACTTCTGCTCCTGGCGCTCATCCTGCCCCTG
			CTCTTCTACCTCCGAAAACGCAACAAGACGGGCAAGCATGACGTCCAGGTCCTGACTGCCAAGCC
			CCGCAACGGCCTGGCTGGTGACACCGAGACCTTTCGCAAGGTGGAGCCAGGCCAGGCCATCCCGC
			TCACAGCTGTGCCTGGCCAGGGGCCCCCCTCCAGGAGGCCAGCCTGACCCAGAGCTGCTGCCAGTTC
			TGCCGGACACCCAACCCTGCCCTTAAGAATGGCCAGTACTGGGTGTGA
196.	EpCAM-D1D2-hNG2	artificial	aa
			MGWSCIILFLVATATGVHSTATFAAAQEECVCENYKLAVNCFVNNNRQCQCTSVGAQNTVICSKL
			AAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDESGLFKAKQCNGTSTCWCVNTAGVRRT
			DKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKAREKPYDSKSLRTALQKEITTRYQLDPKFITSILYENNVIT
			IDLVQNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLTVNGEQLDLDPGQTLIYYVDEKAP
			EFSMQGLKGVHSDYKDDDDKSVHSASFFGENHLEVPVATALTDIDLQLQFSTSQPEALLLLAAGP
			ADHLLLQLYSGRLQVRLVLGQEELRLQTPAETLLSDSIPHTVVLTVVEGWATLSVDGFLNASSAV
			PGAPLEVPYGLFVGGTGTLGLPYILRGTSRPLRGCLHAATLNGRSLLRPLTPDVHEGCAEEFSASD

			DVALGFSGPHSLAAFPAWGTQDEGTLEFTLTTQSRQAPLAFQAGGRRGDFIYVDIFEGHLRAVVE	
			KGQGTVLLHNSVPVADGQPHEVSVHINAHRLEISVDQYPTHTSNRGVLSYLEPRGSLLLGGLDAE	
			ASRHLQEHRLGLTPEATNASLLGCMEDLSVNGQRRGLREALLTRNMAAGCRLEEEEYEDDAYGHY	
			EAFSTLAPEAWPAMELPEPCVPEPGLPPVFANFTQLLTISPLVVAEGGTAWLEWRHVQPTLDLME	
			AELRKSQVLFSVTRGAHYGELELDILGAQARKMFTLLDVVNRKARFIHDGSEDTSDQLVLEVSVT	
			ARVPMPSCLRRGQTYLLPIQVNPVNDPPHIIFPHGSLMVILEHTQKPLGPEVFQAYDPDSACEGL	
			TFQVLGTSSGLPVERRDQPGEPATEFSCRELEAGSLVYVHCGGPAQDLTFRVSDGLQASPPATLK	
			VVAIRPAIQIHRSTGLRLAQGSAMPILPANLSVETNAVGQDVSVLFRVTGALQFGELQKHSTGGV	
			EGAEWWATQAFHQRDVEQGRVRYLSTDPQHHAYDTVENLALEVQVGQEIILSNLSFPVTIQRATVW	
			MLRLEPLHTQNTQQETLTTAHLEATLEEAGPSPPTFHYEVVQAPRKGNLQLQGTRLSDGQGFTQD	
			DADSGFADAQLVLTRKDLLFGSIVAVDEPTRPIYRFTQEDLRKRRVLFVHSGADRGWIQLQVSDG	
			DIQAGRVTYGATARASEAVEDTFRFRVTAPPYFSPLYTFPIHIGGDPDAPVLTNVLLVVPEGGEG	
			VLSADHLFVKSLNSASYIYEVMERPRLGRLAWRGTQDKTTMVTSFTNEDLLRGRLVYQHDDSETT	
			QLVRAGQPATAFSQQDLLDGAVLYSHNGSLSPEDTMAFSVEAGPVHTDATLQVTIALEGPLAPLK	
			LVRHKKIYVFQGEAAEIRRDQLEAAQEAVPPADIVFSVKSPPSAGYLVMVSRGALADEPPSLDPV	
			QSFSQEAVDTGRVLYLHSRPEAWSDAFSLDVASGLGAPLFGVLVELEVLPAAIPLEAQNFSVPEG	
			GSLTLAPPLLRVSGPYFPTLLGLSLQVLEPPQHGPLQKEDGPQARTLSAFSWRMVEEQLIRYVHD	
			GSETLTDSFVLMANASEMDRQSHPVAFTVTVLPVNDQPPILTTNTGLQMWEGATAP-PAEALRST	
			DGDSGSEDLVYTIEQPSNGRVVLRGAPGTEVRSFTQAQLFLEANMFSVIIPMCLVLLLLALILPL	
			LFYLRKRNKTGKHDVQVLTAKPRNGLAGDTETFRKVEPGQAIPLTAVPGQGPPPGGQPDPELLQF	
			CRTPNPALKNGQYWV	
197.	EpCAM-hNG2	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCACGGCGAC
				TTTTGCCGCAGCTCAGGAAGAATGTGTCTGTGAAAACTACAAGCTGGCCGTAAACTGCTTTGTGA
				ATAATAATCGTCAATGCCAGTGTACTTCAGTTGGTGCACAAAATACTGTCATTTGC-CAAAGCTG
				GCTGCCAAATGTTTGGTGATGAAGGCAGAAATGAATGGCTCAAAACTTGGGAGAAGAGCAAAACC
				TGAAGGGGCCCTCCAGAACAATGATGGGCTTTATGATCCTGACTGCGATGAGAGCGGGCTCTTTA
				AGGCCAAGCAGTGCAACGGCACCTCCACGTGCTGGTGTGTGAACACTGCTGGGGTCAGAAGAACA
				GACAAGGACACTGAAATAACCTGCTCTGAGCGAGTGAGAACCTACTGGATCATCATC-AT-GAACTAAA
				ACACAAAGCAAGAGAAAAACCTTATGATAGTAAAAGTTTGCGGACTGCACTTCAGAAGGAGATCA
				CAACGCGTTATCAACTGGATCCAAAATTTATCACGAGTATTTTGTATGAGAATAATGTTATCACT
				ATTGATCTGGTTCAAAATTCTTCTCAAAAAACTCAGAATGATGTGGACATAGCTGAT-GTGGCTTA
				TTATTTTGAAAAAGATGTTAAAGGTGAATCCTTGTTTCATTCTAAGAAAATGGACC-T-GACAGTAA
				ATGGGGAACAACTGGATCTGGATCCTGGTCAAACTTTAATTTATTATGTTGATGAAAAAGCACCT
				GAATTTCAATGCAGGGTCTAAAAGGCGTACACTCCGACTACAAAGACGATGACGACAAGTCCGT
				ACACTCCGCTTCCTTCTTCGGTGAGAACCACCTGGAGGTGCCTGTGGCCACGGCTC-T-GACCGACA

TAGACCTGCAGCTGCAGTTCTCCACGTCCCAGCCCGAAGCCCTCCTTCTCCTGGCAGCAGGCCCA
GCTGACCACCTCCTGCTGCAGCTCTACTCTGGACGCCTGCAGGTCAGACTTGTTCTGGGCCAGGA
GGAGCTGAGGCTGCAGACTCCAGCAGAGACGCTGCTGAGTGACTCCATCCCCCACACTGTGGTGC
TGACTGTCGTAGAGGGCTGGGCCACGTTGTCAGTCGATCGATGGTTTCTGAACGCCCTCCTCAGCAGTC
CCAGGAGCCCCCCCTAGAGGTCCCCTATGGGCTCTTTGTTGGGGGCACTGGGACCCTTGGCCTGCC
CTACCTGAGGGGAACCAGCCGACCCCTGAGGGGTTGCCTCCATGCAGCCACCCTCAATGGCCGCA
GCCTCCTCCGGCCTCTGACCCCCGATGTGCATGAGGGCTGTGCTGAAGAGTTTTCTGCCAGTGAT
GATGTGGCCCTGGGCTTCTCTGGGCCCCACTCTCTGGCTGCCTTCCCTGCCTGGGGCACTCAGGA
CGAAGGAACCCTCGAGTTTACACTCACCACACAGAGCCGGCAGGCACCCTTGGCCTCCAGGCAG
GGGGCCGGCGTGGGGACTTCATCTATGTGGACATATTTGAGGGCCACCTGCGGGCCGTGGTGGAG
AAGGGCCAGGGTACCGTATTGCTCCACAACAGTGTGCCTGTGGCCGATGGGCAGCCCCATGAGGT
CAGTGTCCACATCAATGCTCACCGGCTGGAAATCTCCGTGGACCAGTACCCTACGCATACTTCGA
ACCGAGGAGTCCTCAGCTACCTGGAGCCACGGGGCAGTCTCCTTCTCGGGGGCTGGATGCAGAG
GCCTCTCGTCACCTCCAGGAACACCGCCTGGGCCTGACACCAGAGGCCACCAATGCCTCCCTGCT
GGGCTGCATGGAAGACCTCAGTGTCAATGGCCAGAGGCGGGGCCTGCGGGAAGCTTGCTGACGC
GCAACATGGCAGCCGGCTGCAGGCTGGAGGAGGAGGAGTATGAGGACGATGCCTATGGCCATTAT
GAAGCTTTCTCCACCCTGGCTCCCGAGGCTTGGCCAGCCATGGAGCTGCCTGAGCCATGCGTGCC
TGAGCCAGGGCTGCCTCCTGTCTTTGCCAATTTCACCCAGCTGCTGACTATCAGCCCACTAGTGG
TGGCCGAGGGTGGCACAGCCTGGCTTGAGTGGAGGCATGTGCAGCCCACGCTGGACCTGATGGAG
GCTGAGCTGCGCAAATCCCAGGTGCTGTTCAGCGTGACCCGAGGGGCACACTATGGCGAGCTCGA
GCTGGACATCCTGGGTGCCCAGGCACGAAAAATGTTCACCCTCCTGGACGTGGTGAACCGCAAGG
CCCGCTTCATCCACGATGGCTCTGAGGACACCTCCGACCAGCTGGTGCTGGAGGTGTCGGTGACG
GCTCGGGTGCCCATGCCCTCATGCCTTCGGAGGGGCCAAACATACCTCCTGCCCATCCAGGTCAA
CCCTGTCAATGACCCACCCCACATCATCTTCCCACATGGCAGCCTCATGGTGATCCTGGAACACA
CGCAGAAGCCGCTGGGGCCTGAGGTTTTCCAGGCCTATGACCCGGACTCTGCCTGTGAGGGCCTC
ACCTTCCAGGTCCTTGGCACCTCCTCTGGCCTCCCGTGGAGCGCCGAGACCAGCCTGGGGAGCC
GGCGACCGAGTTCTCCTGCCGGGAGTTGGAGGCCGGCAGCCTAGTCTATGTCCACTGCGGTGGTC
CTGCACAGGACTTGACGTTCCGGGTCAGCGATGGACTGCAGGCCAGCCCCCCGGCCACGCTGAAG
GTGGTGGCCATCCGGCCGGCCATACAGATCCACAGATCTACAGGGTTGCGACTGGCCCAAGGCTC
TGCCATGCCCATCTTGCCCGCCAACCTGTCGGTGGAGACCAATGCCGTGGGGCAGGATGTGAGCG
TGCTGTTCCGCGTCACTGGGGCCCTGCAGTTTGGGAGCTGCAGAAGCATAGTACAGGTGGGGTG
GAGGGTGCTGAGTGGTGGCCACACAGGCGTTCCACCAGCGGATGTGGAGCAGGGCCGCGTGAG
GTACCTGAGCACTGACCCACAGCACCACGCTTACGACACCGTGGAGAACCTGGCCCCGGAGGTGC
AGGTGGGCCAGGAGATCCTGAGCAAATCTGTCCTTCCCAGTGACCATCCAGAGAGCCACTGTGTGG
ATGCTGCGGCTGGAGGCCACTGCACACTCAGAACACCCAGCAGGAGACCCTCACCACAGCCCACCT
GGAGGCCACCCTGGAGGAGGCAGGCCCAAGCCCCCCAACCTTCCATTATGAGGTGGTTCAGGCTC
CCAGGAAAGGCAACCTTCAACTACAGGGCACAAGGCTGTCAGATGGCCAGGGCTTCACCCAGGAT

GACATACAGGCTGGCCGGGTGACCTATGGGGCCACAGCTCGTGCCTCAGAGGCAGTCGAGGACAC
CTTCCGTTTCCGTGTCACGGCGCCACCATATTTCTCCCCACTCTATACCTTCCCCA-CCACATTG
GTGGTGACCCAGATGCGCCTGTCCTCACCAATGTCCTCCTCGTGGTGCCTGAGGGTGGTGAGGGT
GTCCTCTCTGCTGACCACACCTCTTTGTCAAGAGTCTCAACAGTGCCAGCTACCTCTAT-GAGGTCAT
GGAGCGGCCCCCGCCTTGGGAGGTTGGCTTGGCGTGGGACACAGGACAAGACCACTAT-GGTGACAT
CCTTCACCAATGAAGACCTGTTGCGTGGCCGGCTGGTCTACCAGCATGATGACTCCGAGACCACA
GAAGATGATATCCCATTTGTTGCTACCCGCCAGGGCGAGAGCAGTGGTGACATGGCCTGGGAGGA
GGTACGGGGTGTCTTCCGAGTGGCCATCCAGCCCCGTGAATGACCACGCCCCTGTGCAGACCATCA
GCCGGATCTTCCATGTGGCCCGGGGTGGGCGGCGGCTGCTGACTACAGACGACGTGGCCTTCAGC
GATGCTGACTCGGGCTTTGCTGACGCCCAGCTGGTGCTTACCCGCAAGGACCTCCTCTTTGGCAG
TATCGTGGCCGTAGATGAGCCCACGCGGCCCATCTACCGCTTCACCCAGGAGGACC-CAGGAAGA
GGCGAGTACTGTTCGTGCACTCAGGGGCTGACCGTGGCTGGATCCAGCTGCAGGTG-CCGACGGG
CAACACCAGGCCACTGCGCTGCTGGAGGTGCAGGCCTCGGAACCCTACCTCCGTGTGGCCAACGG
CTCCAGCCTTGTGGTCCCTCAAGGAGGCCAGGGCACCATCGACACGGCCGTGCTCCACCTGGACA
CCAACCTCGACATCCGCAGTGGGGATGAGGTCCACTACCACGTCACAGCTGGCCCTCGCTGGGGA
CAACTAGTCCGGGCTGGTCAGCCAGCCACAGCCTTCTCCCAGCAGGACCTGCTGGAT-GGGGCCGT
TCTCTATAGCCACAATGGCAGCCTCAGCCCCGAAGACACCATGGCCTTCTCCGTGGAAGCAGGGC
CAGTGCACACGGATGCCACCCTACAAGTGACCATTGCCCTAGAGGGCCCACTGGCCCCACTGAAG
CTGGTCCGGCACAAGAAGATCTACGTCTTCCAGGGAGAGGCCAGCTGAGATCAGAAGGGACCAGCT
GGAGGCAGCCCAGGAGGCAGTGCCACCTGCAGACATCGTATTCTCAGTGAAGAGCCCACCGAGTG
CCGGCTACCTGGTGATGGTGTCGCGTGGCGCCTTGGCAGATGAGCCACCCAGCCTGGACCCTGTG
CAGAGCTTCTCCCAGGAGGCAGTGGACACAGGCAGGGTCCTGTACCTGCACTCTAGACCTGAGGC
CTGGAGCGATGCCTTCTCGCTGGATGTGGCCTCAGGCCTGGGTGCTCCCCTCGAGGGCGTCCTTG
TGGAGCTGGAGGTGCTGCCCGCTGCCATCCCACTAGAGGCGCAAAACTTCAGCGTCCCTGAGGGT
GGCAGCCTCACCCTGGCCCCTCCACTGCTCCGTGTCTCCGGCCCTACTTCCCCAC-CTCCTGGG
CCTCAGCCTGCAGGTGCTGGAGCCACCCCAGCATGGACCCCTGCAGAAGGAGGACGGACCTCAAG
CCAGGACCCTCAGCGCCTTCTCCTGGAGAATGGTGGAAGAGCAGCTGATCCGCTACGTGCATGAC
GGGAGCGAGACACTGACAGACAGTTTTGTCCTGATGGCTAATGCCTCCGAGATGGA-CGCCAGAG
CCATCCTGTGGCCTTCACTGTCACTGTCCTGCCTGTCAATGACCAACCCCCCATCC-CACTACAA
ACACAGGCCTGCAGATGTGGGAGGGGGCCACTGCGCCCATCCCTGCGGAGGCTCTGAGGAGCACG
GACGGCGACTCTGGGTCTGAGGATCTGGTCTACACCATCGAGCAGCCCAGCAACGGGCGGGTAGT
GCTGCGGGGGGCGCCGGGCACTGAGGTGCGCAGCTTCACGCAGGCCCAATTGGACGGCGGCTCG
TGCTGTTCTCACACAGAGGAACCCTGGATGGAGGCTTCCGCTTCCGCCTCTCTGACGGCGAGCAC
ACTTCCCCCGGACACTTCTTCCGAGTGACGGCCCAGAAGCAAGTGCTCCTCTCGCTGAAGGGCAG
CCAGACACTGACTGTCTGCCCAGGGTCCGTCCAGCCACTCAGCAGTCAGACCCTCAGGGCCAGCT
CCAGCGCAGGCACTGACCCCCAGCTCCTGCTCTACCGTGTGGTGCGGGGCCCCCAGCTAGGCCGG
CTGTTCCACGCCCAGCAGGACAGCACAGGGAGGCCCTGGTGAACTTCACTCAGCAGAGGTCTA

			CGCTGGGAATATTCTGTATGAGCATGACATGCCCCCCGAGCCCTTTGGGAGGCCCATGATACCC
			TAGAGCTCCAGCTGTCCTCGCCGCCTGCCCGGGACGTGGCCGCCACCCTTGCTGTGGCTGTGTCT
			TTTGAGGCTGCCTGTCCCCCAGCGCCCCCAGCCACCTCTGGAAGAACAAAGGTCTCTGGGTCCCCGA
			GGGCCAGCGGGGCCAGGATCACCGTGGCTGCTCTGGATGCCTCCAATCTCTTGGCCAGCGTTCCAT
			CACCCCAGCGCTCAGAGCATGATGTGCTCTTCCAGGTCACACAGTTCCCCAGCCGCGGCCAGCTG
			TTGGTGTCCGAGGAGCCCCCTCCATGCTGGGCAGCCCCACTTCCTGCAGTCCCAGCTGGCTGCAGG
			GCAGCTAGTGTATGCCCACGGCGGTGGGGGCACCCAGCAGGATGGCTTCCACTTTCGTGCCCACC
			TCCAGGGGCCAGCAGGGGCCTCCGTGGCTGGACCCCAAACCTCAGAGGCCTTTGCCATCACGGTG
			AGGGATGTAAATGAGCGGCCCCCTCAGCCACAGGCCTCTGTCCCACTCCGGCTCACCCGAGGCTC
			TCGTGCCCCCATCTCCCGGGCCCAGCTGAGTGTGGTGGACCCAGACTCAGCTCCTGGGGAGATTG
			AGTACGAGGTCCAGCGGGCACCCCACAACGGCTTCCTCAGCCTGGTGGGTGGTTGGCCTGGGCCC
			GTGACCCGCTTCACGCAAGCCGATGTGGATTCAGGGCGGCTGGCCTTCGTGGCCAACGGGAGCAG
			CGTGGCAGGCATCTTCCAGCTGAGCATGTCTGATGGGGCCAGCCCACCCCTGCCCATGTCCCTGG
			CTGTGGACATCCTACCATCCGCCATCGAGGTGCAGCTGCGGCACCCCTGGAGGTGCCCCAAGCT
			TTGGGGCGCTCCTCACTGAGCCAGCAGCTCCGGGTGGTTTCAGATCGGGAGGAGGCCAGAGGC
			AGCATACCGGTTGATCCAGGGACCCCAGTATGGGCATCTCCTGGTGGGCGGCGGCCCACCTCGG
			CCTTCAGCCAATTCCAGATAGACCAGGGCGAGGTGGTCTTTGCCTTCACCAACTCCTCCTCCTCT
			CATGACCACTTCAGAGTCCTGGCACTGGCTAGGGGTGTCAATGCATCAGCCGTAGTGAACGTCAC
			TGTGAGGGCTCTGCTGCATGTGTGGGCAGGTGGGCCATGGCCCCCAGGGTGCCACCCTGCGCCTGG
			ACCCCACCGTCCTAGATGCTGGCGAGCTGGCCAACCGCACAGACAGTGTGCCGCGCTCCGCCTC
			CTGGAGGGACCCCGGCATGGCCCGCGTGGTCCGCGTGCCCCGAGCCCAGGACGGAGCCCGGGGGCAG
			CCAGCTGGTGGAGCAGTTCACTCAGCAGGACCTTGAGGACGGGAGGCTGGGGCTGGAGGTGGGCA
			GGCCAGAGGGGAGGGCCCCCGGCCCCGCAGGTGACAGTCTCACTCTGGAGCTGTGGGCACAGGGC
			GTCCCGCCTGCTGTGGCCTCCCCTGGACTTTGCCACTGAGCCTTACAATGCTGCCCGGCCCTACAG
			CGTGGCCCTGCTCAGTGTCCCCGAGCCCGCCCGGACGGAAGCAGGGAAGCCAGAGAGCAGCACCC
			CCACAGGCGAGCCAGGCCCCATGGCATCCAGCCCTGAGCCCGCTGTGGCCAAGGGAGGCTTCCTG
			AGCTTTCTAGAGGCCAACATGTTCAGCGTCATCATCCCCATGTGCCTGGTACTTCTGCTCCTGGC
			GCTCATCCTGCCCCCTGCTCTTCTACCTCCGAAAACGCCAACAAGACGGGCAAGCATGACGTCCAGG
			TCCTGACTGCCAAGCCCCCGCAACGGCCTGGCTGGTGACACCGAGACCTTTCGCAAGGTGGAGCCA
			GGCCAGGCCATCCCGCTCACAGCTGTGCCTGGCCAGGGGCCCCCTCCAGGAGGCCAGCCTGACCC
			AGAGCTGCTGCAGTTCTGCCGGACACCCAACCCTGCCCTTAAGAATGGCCAGTACTGGGTGTGA
198.	EpCAM-hNG2	artificial	MGWSCIILFLVATATGVHSTATFAAAQEECVCENYKLAVNCFVNNNRQCQCTSVGAQNTVICSKL
		aa	AAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDESGLFKAKQCNGTSTCWCVNTAGVRRT
			DKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKAREKPYDSKSLRTALQKEITTRYQLDPKFITSILYENNVIT
			IDLVQNSSQKTQNDVDIADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLTVNGEQLDLDPGQTLIYYVDEKAP
			EFSMQGLKGVHSDYKDDDDKSVHSASFFGENHLEVPVATALTDIDLQLQFSTSQPEALLLAAGP
			ADHLLLQLYSGRLQVRLVLGQEELRLQTPAETLLSDSIPHTVVLTVVEGWATLSVDGFLNASSAV

			PGAPLEVPYGLFVGGTGTLGLPYLRGTSRPLRGCLHAATLNGRSLLRPLTPDVHEGCAEEFSASD
			DVALGFSGPHSLAAFPAWGTQDEGTLEFTLTTQSRQAPLAFQAGGRRGDFIYVDIFEGHLRAVVE
			KGQGTVLLHNSVPVADGQPHEVSVHINAHRLEISVDQYPTHTSNRGVLSYLEPRGSLLLGGLDAE
			ASRHLQEHRLGLTPEATNASLLGCMEDLSVNCQRRGLREALLTRNMAAGCRLEEEEYEDDAYGHY
			EAFSTLAPEAWPAMELPEPCVPEPGLPPVFANFTQLLTISPLVVAEGGTAWLEWRHVQPTLDLME
			AELRKSQVLFSVTRGAHYGELELDILGAQARKMFTLLDVVNRKARFIHDGSEDTSDQLVLEVSVT
			ARVPMPSCLRRGQTYLLPIQVNPVNDPPHIIFPHGSLMVILEHTQKPLGPEVFQAYDPDSACEGL
			TFQVLGTSSGLPVERRDQPGEPATEFSCRELEAGSLVYVHCGGPAQDLTFRVSDGLQASPPATLK
			VVAIRPAIQIHRSTGLRLAQGSAMPILPANLSVETNAVGQDVSVLFRVTGALQFGELQKHSTGGV
			EGAEWWATQAFHQRDVEQGRVRYLSTDPQHHAYDTVENLALEVQVGQEILSNLSFPVTIQRATVW
			MLRLEPLHTQNTQQETLTTAHLEATLEEAGPSPPTFHYEVVQAPRKGNLQLQGTRLSDGQGFTQD
			DIQAGRVTYGATARASEAVEDTFRFRVTAPPYFSPLYTFPIHIGGDPDAPVLTNVLLVVPEGGEG
			VLSADHLFVKSLNSASYILYEVNERPRLGRLAWRGTQDKTTMVTSFTNEDLLRGRLVYQHDDSETT
			EDDIPFVATRQGESSGDMAWEEVRGVFRVAIQPVNDHAPVQTISRIFHVARGGRRLLTTDDVAFS
			DADSGFADAQLVLTRKDLLFGSIVAVDEPTRPIYRFTQEDLRKRRVLFVHSGADRGWIQLQVSDG
			QHQATALLEVQASEPYLRVANGSSLVVPQGGQGTIDTAVLHLDTNLDIRSGDEVHYHVTAGPRWG
			QLVRAGQPATAFSQQDLLDGAVLYSHNGSLSPEDTMAFSVEAGPVHTDATLQVTIALEGPLAPLK
			LVRHKKIYVFQGEAAEIRRDQLEAAQEAVPPADIVFSVKSPPSAGYLVMVSRGALADEPPSILDPV
			QSFSQEAVDTGRVLYLHSRPEAWSDAFSLDVASGLGAPLEGVLVELEVLPAAIPLEAQNFSVPEG
			GSLTLAPPLLRVSGPYFPTLLGLSLQVLEPPQHGPLQKEDGPQARTLSAFSWRMVEEQLIRYVHD
			GSETLTDSFVLMANASEMDRQSHPVATVTVLPVNDQPPILTTNTGLQMWEGATAP-PAEALRST
			DGDSGSEDLVYTIEQPSNGRVVLRGAPGTEVRSFTQAQLDGGLVLFSHRGTLDGGFRFRLSDGEH
			TSPGHFRVTAQKQVLLSLKGSQTLTVCPGSVQPLSSQTLRASSSAGTDPQLLLYRVVRGPQLGR
			LFHAQQDSTGEALVNFTQAEVYAGNILYEHEMPPEPFWEAHDTLELQLSSPPARDVAATLAVAVS
			FEAACPQRPSHLWKNKGLWVPEGQRARITVAALDASNLLASVPSPQRSEHDVLFQVTQPFPSRGQL
			LVSEEPLHAGQPHFLQSQLAAGQLVYAHGGGGTQQDGFHFRAHLQGPAGASVAGPQTSEAFAITV
			RDVNERPPQPQASVPLRLTRGSRAPISRAQLSVVDPDSAPGEIEYEVQRAPHNGFLSLVGGGLGP
			VTRFTQADVDSGRLAFVANGSSVAGIFQLSMSDGASPPLPMSLAVDILPSAIEVQLRAPLEVPQA
			LGRSSLSQQQLRVVSDREEPEAAYRLIQGPQYGHLLVGGRPTSAFSQFQIDQGEVVFAFTNSSS
			HDHFRVLALARGVNASAVVNVTVRALLHVWAGGPWPQGATLRLDPTVLDAGELANRTDSVFERFL
			LEGPRHGRVVRVFRARTEPGGSQLVEQFTQQDLEDGRLGLEVGREGRAPGPAGDSLTLELWAQG
			VPPAVASLDFATEPYNAARPYSVALLSVPEAARTEAGKPFESSTPTGEPGPMASSPEPAVAKGGFL
			SFLEANMFSVIIPMCLVLLLLALIILPLLFYLRKRNKTGKHDVQVLTAKPRNGLAGDTETFRKVEP
			GQAIPLTAVPGQGPPPGGQPDPELLQFCRTPNPALKNGQYWV
199.	5-10 x I2C	artificial	nt
			GAGCTCGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAG
			CTGCAAGTCCAGTCAGATCTGTTAAACAGTGGAAATCAAAAGAACTACTTGACCTGGTACCAGC
			AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT

			GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGAACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCA AGCTTGAGATCAAAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT˙CTGAGGTG CAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATATCCTGCAA GGCTTCTGGATACGCCTTCACTAACTACTGGCTAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACATGGAC TTGAGTGGATTGGAGATATTTTCCCTGGAAGTGGTAATATCCACTACAATGAGAAG˙TCAAGGGC AAAGCCACACTGACTGCAGACAAATCTTCGAGCACAGCCTATATGCAGCTCAGTAGCCTGACATT TGAGGACTCTGCTGTCTATTTCTGTGCAAGACTGGGACGAGGCCTATGGACTACTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCCGGAGGTGGTGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCT GGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGG˙TGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGG˙TCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACACAACTTGAAACTGAGGACACTGC CGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCCGTAATAGCCTACATATCCTACTGGCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC˙CCGGTGGT GGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGG˙CCAACAAA AACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCGGTACTCCTGCC AGATTCTCACGCTCCCTGCTTGCACGCCAAGCCTCCCCTCACCCTCTCACGCGTACAGCCACAGCA TGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAAC TGACTGTCCTA
200.	5-10 x I2C	artificial	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVP DRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEV QLLEQSGAELVRPGTSVKISCKASGYAFTNYWLGWVKQRPGHGLEWIGDIFPGSGN˙HYNEKFKG KATLTADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYFCARLRNWDEPMDYWGQGTTVTVSSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
201.	constructo de PSMA humano	artificial	nt	ATGTGGAATCTCCTTCACGAAACCGACTCGGCTGTGGCCACCGCGCGCCCGCCTGGCTGTG CGCTGGGGGCGGTGGTGCTGGGCGGGTGGCTTCTTTCTCCTCGGCTTCCTCTTCGGGTGGTTTATAA AATCCTCCAATGAAGCTACTAACATTACTCCCAAAGCATAATATGAAAGCATTTTTGGATGAATTG AAAGCTGAGAACATCAAGAAGTTCTTATATAATTTTACACAGATACCACATTTAGCAGGAACAGA ACAAAACTTTCAGCTTGCAAAGCAAATTCAATCCCAGTGGAAAGAATTTGGCCTGGATTCTGTTG AGCTAGCACATTATGATGTCCTGTTGTCCTACCCAAATAAGACTCATCCCAACTACATCTCAATA ATTAATGAAGATGGAAATGAGATTTTCAACACATCATTATTTGAACCACCTCCTCCAGGATATGA AAATGTTTCGGATATTGTACCACCTTTCAGTGCTTTCTCCTCAAGGAATGCCAGAGGCGCGATC

				TAGTGTATGTTAACTATGCACGAACTGAAGACTTCTTTAAATTGGAACGGGACATGAAAATCAAT
				TGCTCTGGGAAAATTGTAATTGCCAGATATGGGAAAGTTTTCAGAGGAAATAAGGTTAAAAATGC
				CCAGCTGGCAGGGGCCAAAGGAGTCATTCTCTACTCCGACCCTGCTGACTACTTTGCTCCTGGGG
				TGAAGTCCTATCCAGATGGTTGGAATCTTCCTGGAGGTGGTGTCCAGCGTGGAAATATCCTAAAT
				CTGAATGGTGCAGGAGACCCTCTCACACCAGGTTACCCAGCAAATGAATATGCTTATTAGGCGTGG
				AATTGCAGAGGCTGTTGTCTTCCAAGTATTCCTGTTCATCCAATTGGATACTATGATGCACAGA
				AGCTCCTAGAAAAAATGGGTGGCTCAGCACCACCAGATAGCAGCTGGAGAGGAAGTCTCAAAGTG
				CCCTACAATGTTGGACCTGGCTTTACTGGAAACTTTTCTACACAAAAAGTCAAGATGCACATCCA
				CTCTACCAATGAAGTGACAAGAATTTACAATGTGATAGGTACTCTCAGAGGAGCAGTTGGAACCAG
				ACAGATATGTCATTCTGGGAGGTCACCGGGACTCATGGGTGTTTGGTGGTATTGACCCTCAGAGT
				GGAGCAGCTGTTGTTCATGAAATTGTGAGGAGCTTTGGAACACTGAAAAAGGAAGGGTGGAGACC
				TAGAAGAACAATTTTGTTTGTTGCAAGCTGGGATGCAGAAGAATTTGGTCTTCTTGGTTCTACTGAGT
				GGGCAGAGGAGAATTCAAGACTCCTTCAAGAGCGTGGCGTGGCTTATATTAATGCTGACTCATCT
				ATAGAAGGAAACTACACTCTGAGAGTTGATTGTACACCGCCTGATGTACAGCTTGGTACACAACCT
				AACAAAAGAGCTGAAAAAGCCCTGATGAAGGCTTTGAAGGCAAATCTCTTTATGAAAGTTGGACTA
				AAAAAAGTCCTTCCCCAGAGTTCAGTGGCATGCCCAGGATAAGCAAATTGGGATCTGGAAATGAT
				TTTGAGGTGTTCTTCCAACGACTTGGAATTGCTTCAGGCAGAGCACGGTATACTAAAAATTGGGA
				AACAAACAAATTCAGCGGCTATCCACTGTATCACAGTGTCTATGAAACATATGAGTTGGTGGAAA
				AGTTTTATGATCCAATGTTTAAATATCACCTCACTGTGGCCCCAGGTTCGAGGAGGGATGGTGTTT
				GAGCTAGCCAATTCCATAGTGCTCCCTTTTGATTGTCGAGATTATGCTGTAGTTTTAAGAAAGTA
				TGCTGACAAAATCTACAGTATTTCTATGAAACATCCACAGGAAATGAAGACATACAGTGTATCAT
				TTGATTCACTTTTTTCTGCAGTAAAGAATTTTACAGAAATTGCTTCCAAGTTCAGTGAGAGACTC
				CAGGACTTTGACAAAAGCAACCCAATAGTATTAAGAATGATGAATTCAACTCATGTTTCTGGA
				AAGAGCATTTATTGATCCATTAGGGTTACCAGACAGGCCTTTTTATAGGCATGTCATCTATGCTC
				CAAGCAGCCACAACAAGTATGCAGGGAGTCATTCCCAGGAATTTATGATGCTCTGTTTGATATT
				GAAAGCAAAGTGGACCCTTCCAAGGCCTGGGGAGAAGTGAAGAGACAGATTTATGTTGCAGCCTT
				CACAGTGCAGGCAGCTGCAGAGACTTTGAGTGAAGTAGCCTAA
202.	constructo de PSMA humano	artificial	aa	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNMKAFLDEL
				KAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISI
				INEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKIN
				CSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILN
				LNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKV
				PYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVVILGGHRDSWVFGGIDPQS
				GAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSS
				IEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGND
				FEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVF
				ELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERL

				QDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDI ESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA
203.	proteína de fusión soluble de PSMA h y Lag3 m	artificial	nt	ATGAGGGAGGACCTGCTCCTTGGCTTTTTGCTTCTGGGACTGCTTTGGGAAGCTCCAGTTGTGTC TTCAGGGCCTGGGAAAGAGCTCCCCGTGGTGTGGGCCCAGGAGGGAGCTCCCGTCCATCTTCCCT GCAGCCTCAAATCCCCCAACCTGGATCCTAACTTTCTACGAAGAGGAGGGTTATC¯GGCAACAT CAACCAGACAGTGGCCAACCCACTCCCATCCCGGCCCTTGACCTTCACCAGGGGATGCCCTCGCC TAGACAACCCGCACCCGGTCGCTACACGGTGCTGAGCGTGGCTCCAGGAGGCCTGCGCAGCGGGA GGCAGCCCCTGCATCCCCCACGTGCAGCTGGAGGAGCGCGGCCTCCAGCGCGGGGACC¯TCTCTCTG TGGTTGCGCCCAGCTCTGCGCACCGATGCGGGCGAGTACCACGCCACCGTGCGCCTCCCGAACCG CGCCCTCTCCTGCAGTCTCCGCCTGCGCGTCGGCCAGGCCTCGATGATTGCTAGTCCCTCAGGAG TCCTCAAGCTGTCTGATTGGGTCCTTTGAACTGCTCCTTCAGCCGTCCTGACCGCCCAGTCTCT GTGCACTGGTTCCAGGGCCAGAACCGAGTGCCTGTCTACAACTCACCGCGTCATTT¯TTAGCTGA AACTTTCCTGTTACTGCCCCAAGTCAGCCCCCTGGACTCTGGGACCTGGGGCTGTG¯CCTCACCT ACAGAGATGGCTTCAATGTCTCCATCACGTACACAACCTCAAGGTTCTGGGTCTGGAGCCCGTAGCC CCTCTGACAGTGTACGCTGCTGAAGGTTCTAGGGTGGAGCTGCCCTGTCATTTGCCCCCAGGAGT GGGGACCCCCTTCTTTGCTCATTGCCCAAGTGGACTCCTCCTGGAGGAGGTCCTGAGC¯CCCCGTGG CTGGAAAGAGTGGCAATTTTACCCTTCACCTTGAGGCTGTGGGTCTGGCACAGGCTGGGACCTAC ACCTGTAGCATCCATCTGCAGGGACAGCAGCTCAATGCCACTGTCACGTTGGCGGTCATCACAGT GACTCCCAAATCCTTCGGGTTACCTGGCTCCCGGGGGAAGCTGTTGTGTGAGGTAACCCCGGCAT CTGGAAAGGAAAGATTTGTGTGGCGTCCCCTGAACAATCTGTCCAGGAGTTGCCCGGGCCCTGTG CTGGAGATTCAGGAGGCCAGGCTCCTTGCTGAGCGATGGCAGTGTCAGCTGTACGAGGGCCCAGAG GCTTCTTGGAGCGACAGTGTACGCCGCAGAGTCTAGCTCAGGCGCCCACAGTGCTAGGAGAATCT CAGGTGACCTTAAAGGAGGCCATTCCGGAGGTGGTGGATCCAAATCCTCCAATGAAGCTACTAAC ATTACTCCAAAGCATAAATATGAAAGCATTTTTGGATGAATTGAAAGCTGAGAACATCAAGAAGTT CTTATATAATTTTACACAGATACCACATTTAGCAGGAACAGAAACAAAACTTTCAGC¯TGCAAAGC AAATTCAATCCCAGTGGAAAGAATTTGGCCTGGATTCTGTTGAGCTAGCACATTATGATGTCCTG TTGTCCTACCCAAATAAGACTCATCCCAACTACATCTCAATAATTAATGAAGATGGAAATGAGAT TTTCAACACATCATTATTTGAACCACCTCCTCCCAGGATATGAAAATGTTTCGGATA¯TGTACCAC CTTTCAGTGCTTTCTCTCCTCAAGGAATGCCAGAGGGCGATCTAGTGTATGTTAAC¯ATGCACGA ACTGAAGACTTCTTTAAATTGGAACGGGACATGAAAATCAATTGCTCTGGGAAAAT¯GTAATTGC CAGATATGGGAAAGTTTTCAGAGGAAATAAGGTTTAAAAATGCCCAGCTGGCAGGGGCCAAAGGAG TCATTCTCTACTCCGACCCTGCTGACTACTTTGCTCCTGGGGTGAAGTCCTATCCAGATGGTTGG AATCTTCCTGGAGGTGGTGTCCAGCGTGGAAATATCCTAAATCTGAATGGTGCAGGAGACCCTCT CACACCAGGTTACCCAGCAAATGAATATGCTTATAGGCGTGGAATTGCAGAGGCTG¯TGGTCTTC CAAGTATTCCTGTTCATCCAATTGGATACTATGATGCACAGAAGCTCCTAGAAAAAAATGGGTGGC TCAGCACCACCAGATAGCAGCTGGAGAGGAAGTCTCAAAGTGCCCTACAATGTTGGACCTGGCTT TACTGGAAACTTTTCTACACAAAAAGTCAAGATGCACATCCACTCTACCAATGAAG¯GACAAGAA

			TTTACAATGTGATAGGTACTCTCAGAGGAGCAGTGGAACCAGACAGATATGTCATTCTGGGAGGT
			CACCGGGACTCATGGGTGTTTGGTGTATTGACCCTCAGAGTGGAGCAGCTGTTGTTCATGAAAT
			TGTGAGGAGCTTTGGAACACTGAAAAAGGAAGGGTGGAGACCTAGAAGAACAATTTTGTTGCAA
			GCTGGGATGCAGAAGAATTTGGTCTCTTCTTGGTTCTACTGAGTGGGCAGAGGAGAATTTCAAGACTC
			CTTCAAGAGCGTGGCGTGGCTTATATTAATGCTGACTCATCTATAGAAGGAAACTACACTCTGAG
			AGTTGATTGTACACCGCTGATGTACAGCTTGGTACACACCTAACAAAAGAGCTGAAAAGCCCTG
			ATGAAGGCTTTGAAGGCAAATCTCTTTATGAAAGTTGGACTAAAAAAAGTCCTTCCCCAGAGTTC
			AGTGGCATGCCCCAGGATAAGCAAATTGGGATCTGGAAATGATTTTGAGGTGTTCTTCCAACGACT
			TGGAATTGCTTCAGGCAGAGCACGGTATACTAAAAATTGGGAAACAAACAAATTCAGCGGCTATC
			CACTGTATCACAGTGTCTATGAAACATATGAGTTGGTGGAAAAGTTTATGATCCAATGTTTAAA
			TATCACCTCACTGTGGCCCAGGTTCGAGGAGGGATGGTGTTTGAGCTAGCCAATTCCATAGTGCT
			CCCTTTTGATTGTCGAGATTATGCTGTAGTTTTAAGAAAGTATGCTGACACAAAATCTACAGTATTT
			CTATGAAACATCCACAGGAAATGAAGACATACAGTGTATCATTTGATTCACTTTTTTCTGCAGTA
			AAGAATTTTACAGAAATTGCTTCCAAGTTCAGTGAGAGACTCCAGGACTTTGACACAAAGCAACCC
			AATAGTATTAAGAATGATGAATGATCAACTCATGTTTCTGGAAAGAGCATTTATTGATCCATTAG
			GGTTACCAGACAGGCCTTTTTATAGGCATGTCATCTATGCTCCAAGCAGCCACACAACAAGTATGCA
			GGGGAGTCATTCCCAGGAATTTATGATGCTCTGTTTGATATTGAAAGCAAAGTGGACCCTTCCAA
			GGCCTGGGGAGAAGTGAAGAGACAGATTTATGTTGCAGCCTTCACAGTGCAGGCAGCTGCAGAGA
			CTTTGAGTGAAGTAGCCTCCGGGCATCATCACCATCATCATTGA
204.	proteína de fusión soluble de PSMA h y Lag3 m	artificial	aa
			MREDLLLGFLLLGLLWEAPVVSSGPGKELPVVWAQEGAPVHLPCSLKSPNLDPNFLRRGGVIWQH
			QPDSGQPTPIPALDLHQGMPSPRQPAPGRYTVLSVAPGGLRSGRQPLHPHVQLEERGLQRGDFSL
			WLRPALRTDAGEYEATVRLPNRALSCSLRLRVGQASMIASPSGVLKLSDWVLLNCSFSRPDRPVS
			VHWFQGQNRVPVYNSPRHFLAETFLLLPQVSPLDSGTWGCVLTYRDGFNVSITYNLKVLGLEPVA
			PLTVYAAEGSRVELPCHLPPGVGTPSLLIAKWTPPGGGPELPVAGKSGNFTLHLEAVGLAQAGTY
			TCSIHLQGQQLNATVTLAVITVTPKSFGLPGSRGKLLCEVTPASGKERFVWRPLNNLSRSCPGPV
			LEIQEARLLAERWQCQLYEGQRLLGATVYAAESSSGAHSARRISGDLKGGHSGGGGSKSSNEATN
			ITPKHNMKAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVL
			LSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYAR
			TEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGW
			NLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGG
			SAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGG
			HRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRL
			LQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEF
			SGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFK
			YHLTVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAV
			KNFTEIASKFSERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYA
			GESFPGIYDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGHHHHHH

205.	constructo de PSMA de rata	artificial	nt	ATGTGGAACGCTCAGCAGGACAGCGACTCCGCGGAGGCCCTGGGACGCCGCCAACGCTGGTTCTG TGCTGGAACACTGGTGCTGGCTTTCACTGGAACCTTCATCATTGGCTTCCTCTTTGGGTGGTTTA TAAAACCCTCCAATGATTCTACTAGCAGTGTTTCCTATCCTGGCATGAAGAAGGCATTTTGCAA GAATTGAAGGCTGAGAACATCAAAAAATTTTTATACAATTTCACACGGACACCCACATTGGCAGG GACACAACACAATTTTGAGCTTGCAAAGCAAATTCATGCCCAGTGGAAAGAATTTGGCCTGGATT TGGTTGAGTTATCTGATTATGATGTCCTGTTGTCCTACCCAAATAAGACCCATCCCAACTATATC TCAATAATTAATGAAGATGGAAATGAGATTTTCAAAACATCATTAGCTGAACTGTCACCCCCGGG ATATGAGAACATATCAGATGTAGTGCCACCATACAGTGCCTTCTCTCCACAAGGGACACCAGAGG GGGATCTAGTATATGTTAACTATGCACGAACTGAAGACTTCTTTAAACTGGAACGGGTCATGAAG ATCAATTGTTCTGGGAAGATTGTCATCGCCAGATATGGGCAAGTGTTCAGAGGAAATAAGGTTAA AAATGCTCAGCTGGCAGGTGCAAAAGGAATCATTCTGTACTCAGACCCTGCTGATTACTTTGTTC CTGGGGTGAAGTCCTATCCAGATGGTTGGAACCTCCCTGAGGTGGTGTTCAGCGTGGAAATGTC TTAAATCTTAATGGTGCAGGTGATCCCCCTCACACCAGGTTATCCAGCAAATGAATATAGCCTACAG GCATGAGTTCACAGAAGCTGTCGGTCTTCCAAGTATTCCTGTCCATCCAATTGGATATGATGATG CACAGAAACTATTAGAACATATGGGTGGCTCCGCACCCCCTGACAGCAGCTGGAAGGGAGGACTA AAAGTGCCTTACAACGTGGGACCTGGCTTGCTGGAAACTTTTCAAAACACAAAGGTCAAGCTGCA TATTCACTCCTACAATAAAGTGACAAGAATCTACAATGTTATTGGTACCCTCAAAGGAGCTGTGG AACCAGACAGATATGTTATTCTTGGAGGGCACAGAGATGCTTGGGTGTTTGGTGCATTGACCCT CACAGTGCACCAGCCTGTTGTTCATCAAATTCTCACGACCTTTCCAACTCTCAACAGAAACGTTC GAGGCCTAGAAGAACTATTTTGTTTGCAAGCTGGGATGCTGAAGAATTTGGCCTTCTGGTTCTA CTGAGTGGGCAGAGGAACATTCAAGACTCTTACAAGAACGTGGTGTGGCTTATATCAACGCTGAT TCTTCCATAGAAGGAAACTACACTCTCAGAGTTGATTGCACACCACTGATGCACAGCTTAGTATA CAACCTAACACAAAAGAGCTGCCAAGCCCGGATGAAGGCTTTGAAGGCAAATCTCTTTATGACAGCT GGAAAGAAAAAAGTCCTTCAACTGAGTTCATTGGAATGCCAAGGATTAGCAAGCTGGGGTCTGGC AATGATTTTGAAGTGTTTTTTCCAAAGACTTGGAATTGCTTCAGGCAGAGCCCGGTATACTAAAAA TTGGAAAAACAACAAAGTCAGCAGCTATCCTCTCTATCACAGTGTCTATGAAACATACGAATTGG TAGAAAAATTCTATGATCCGACATTTAAATATCACCTCACTGTGGCCCAGGTTCGAGGAGCAATG GTATTTGAATTGGCCAATTCTATAGTGCTTCCCTTTGACTGCCAAAGTTATGCTGTAGCTCTGAA GAAACATGCTGAGACTATCTACAACATTTCAATGAATCATCCACAGGAGATGAAGGCGTACATGA TATCATTTGATTCGCTGTTTTCTGCAGTAAATAATTTTACAGATGTTGCATCCAAGTTCAATCAG AGACTGCAAGACTTAGACAAGAGCAACCCCATATTACTGAGAATTTTGAATGATCAGCTAATGTA TCTGGAACGTGCATTCATTGATCCTTTAGGATTACCAGGAAGGCCTTTCTACAGGCATATCATCT ATGCTCCAAGCAGCCACACAACAAGTATATGCAGGAGAATCATTCCCAGGGATTTATGATGCCCTTTTT GATATTAATAACAAAGTCGATACTTCTAAGGCCTGGAGAGAAGTGAAGAGACAGATTCTCTATTGC AGCCTTCACAGTGCAAGCTGCAGCAGACTCTGAGAGAAGTAGACTCCGGGGATTACAAGGACG ACGATGACAAGTAG
			aa	MWNAQQDSDSAEALGRRQRWFCAGTLVLAFTGTFIIGFLFGWFIKPSNDSTSSVSYPGMKKAFLQ
206.	constructo de PSMA de rata	artificial		

				ELKAENIKKFLYNFTRTPHLAGTQHNFELAKQIHAQWKEFGLDLVELSDYDVLLSYPNKTHPNYI
				SIINEDGNEIFKTSLAELSPPGYENISDVVPPYSAFSPQGTPEGDLVYVNYARTEDFFKLERVMK
				INCSGKIVIARYGQVFRGNKVKNAQLAGAKGIILYSDPADYFVPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNV
				LNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRHEFTEAVGLPSIPVHPIGYDDAQKLLEHMGGSAPPDSSWKGGL
				KVPYNVGPGFAGNFSKQKVKLHIHSYNKVTRIYNVIGTLKGAVEPDRYVILGGHRDAWVFGGIDP
				QSGAAVVHEIVRTFGTLKKKGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEEHSRLLQERGVAYINAD
				SSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVYNLTKELPSPDEGFEGKSLYDSWKEKSPSTEFIGMPRISKLGSG
				NDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWKTNKVSSYPLYHSVYETYELVEKFYDPTFKYHLTVAQVRGAM
				VFELANSIVLPFDCQSYAVALKKHAETIYNISMNHPQEMKAYMISFDSLFSAVNNFTDVASKFNQ
				RLQDLDKSNPILLRILNDQLMFLERAFIDPLGLPGRPFYRHIIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALF
				DINNKVDTSKAWREVKRQISIAAFTVQAAAETLREVDSGDYKDDDDK
207.	antígeno PSMA humano mutado	artificial	nt	ATGTGGAATCTCCTGCACGAAACCGACTCGGCTGTGGCCACCGCGCGCCCGCGCTGGCTGTG
				CGCTGGGGCGCTGGTGCTGGCGGGTGGCTTCTTTCTCCTCGGCTTCCTCTTCGGGTGGTTTATAA
				AATCCTCCAATGAAGCTACTAACATTACTCCAAAGCATAATATGAAAGCATTTTTGGATGAATTG
				AAAGCTGAGAACATCAAGAAGTTCTTATATAATTTTACACAGATACCACATTTAGCAGGAACAGA
				ACAAAACTTTCAGCTTGCAAAGCAAATTCAATCCCAGTGGAAAGAATTTGGCCTGGATTCTGTTG
				AGCTAGCACATTATGATGTCCTGTTGTCCTACCCAAATAAGACTCATCCCAACTACATCTCAATA
				ATTAATGAAGATGGAAATGAGATTTTCAAAACATCATTATTTGAACCACCCCCTCCAGGATATGA
				AAATGTTTCGGATATTGTACCACCTTTCAGTGCTTTCTCTCCTCAAGGAACACCAGAGGGCGATC
				TAGTGTATGTTAACTATGCACGAACTGAAGACTTCTTTAAATTGGAACGGGTCATGAAAATCAAT
				TGCTCTGGGAAAATTGTAATTGCCAGATATGGGAAAGTTTTCAGAGGAAATAAGGTTAAAAATGC
				CCAGCTGGCAGGGGCCAAAGGAGTCATTCTCTACTCCGACCCTGCTGACTACTTTGCTCCTGGGG
				TGAAGTCCTATCCAGATGGTTGGAATCTTCCTGGAGGTGGTGTCCAGCGTGGAAATATCCTAAAT
				CTGAATGGTGCAGGAGACCCTCTCTCACACCAGGTTACCCAGCAAATGAATATGCTTATAGGCGTGG
				AATTGCAGAGGCTGTTGTCTTCCAAGTATTCCTGTTCATCCAATTGGATACTATGATGCACAGA
				AGCTCCTAGAACATATGGGTGGCTCAGCACCACCAGATAGCAGCTGGAGAGGAAGTCTCAAAGTG
				CCCTACAATGTTGGACCTGGCTTTGCTGGAAACTTTTCTAAACAAAAAGTCAAGCTGCACATCCA
				CTCTACCAATGAAGTGACAAGAATTTACAATGTGATAGGTACTCTCAGAGGAGCAGTGGAACCAG
				ACAGATATGTCATTCTGGGAGGTCACCGGGACTCATGGGTGTTTGGTGGTATTGACCCTCAGAGT
				GGAGCAGCTGTTGTCCATGAAATTGTGAGGAGCTTTGGAACACTGAAAAAGGAAGGGTGGAGACC
				TAGAAGAACAATTTTGTTTGCAAGCTGGGATGCAGAAGAATTTGGTCTTCTTGGTTCTACTGAGT
				GGGCAGAGGAGAATTCAAGACTCCTTCAAGAGCGTGGCGTGGCTTATATTAATGCAGACTCATCT
				ATAGAAGGAAACTACACTCTGAGAGTTGATTGTATCACCGCTGATGTACAGCTTGGTACACAACCT
				AACAAAAGAGCTGAAAAGCCCTGATGAAGGCTTTGAAGGCAAATCTCTTTATGAAAGTTGGACTA
				AAAAAAGTCCTTCCCCAGAGTTCAGTGGCATGCCCAGGATAAGCAAATTGGGATCTGGAAATGAT
				TTTGAGGTGTTCTTCCAACGACTTGGAATTGCTTCAGGCAGAGCACGGTATACTAAAAATTGGGA
				AACAAACAAATTCAGCGGCTATCCACTGTATCACAGTGTCTATGAAACATATGAGTTGGTGGAAA

			AGTTTATGATCCAATGTTTAAATATCACCTCACTGTGGCCCAGGTTCGAGGAGGGATGGTGTTT
			GAGCTAGCCAATTCCATAGTGCTCCCTTTGATTGTCGAGATTATGCTGTAGTTTTAAGAAAGTA
			TGCTGACAAAATCTACAGTATTTCTATGAAACATCCACAGGAAATGAAGGCGTACATGGTATCAT
			TTGATTCACTTTTTTCTGCAGTAAAGAATTTACAGAAATTGCTTCCAAGTTCAGTGAGAGACTC
			CAGGACTTTGACAAAGCAACCCAATAGTATTAAGAATGATGAATCAACTCATGTTTCTGGA
			AAGAGCATTTATTGATCCATTAGGGTTACCAGACAGGCCTTTTTATAGGCATGTCATCTATGCTC
			CAAGCAGCCACAACAAGTATGCAGGGAGTCATTCCCAGGAATTTATGATGCTCTGTTGATATT
			AATAACAAAGTGGACACTTCCAAGGCCTGGGAGAAGTGAAGACAGATTTATGTTGCAGCCTT
			CACAGTGCAGGCAGCTGCAGAGACTTTGAGTGAAGTGGCCTCCGGGATTACAAGGACGACGATG
			ACAAGTAA
208.	antígeno PSMA humano mutado	artificial	aa
			MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNMKAFLDEL
			KAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISI
			INEDGNEIFKTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGTPEGDLVYVNYARTEDFFKLERVMKIN
			CSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILN
			LNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEHMGGSAPPDSSWRGSLKV
			PYNVGPGFAGNFSTQKVKLHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVVILGGHRDSWVFGGIDPQS
			GAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSS
			IEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGND
			FEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVF
			ELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKAYMVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERL
			QDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDI
			ESKWDTVKMGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA
			NNKVDTSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
209.	antígeno PSMA de rata mutado	artificial	nt
			ATGTGGAACGCTCAGCAGGACAGCGACTCCGCGGAGGCCCTGGGACGCCGCCAACGCTGGTTCTG
			TGCTGGAACACTGGTGCTGGCTTTCACTGGAACCTTCATCATTGGCTTCCTCTTTGGGTGGTTTA
			TAAAACCCTCCAATGATTCTACTAGCAGTGTTTCCTATCCTGGCATGAAGAAGGCATTTTTGCAA
			GAATTGAAGGCTGAGAAACATCAAAAAATTTTTATACAATTTCACACGGACACCACATTGGCAGG
			GACACAACACAATTTGAGCTTGCAAAGCAAATTCATGCCCAGTGGAAAGAATTTGGCCTGGATT
			TGGTTGAGTTATCTGATTATGATGTCCTGTTGTCCTACCCAAATAAGACCCATCCCAACTATATC
			TCAATAATTAATGAAGATGGAAATGAGATTTCAACACATCATTAGCTGAACTGTCACCCCCGGG
			ATATGAGAACATATCAGATGTAGTGCCACCATACAGTGCCTTCTCTCCACAAGGGATGCCAGAGG
			GGGATCTAGTATATGTTAACTATGCACGAACTGAAGACTTCTTTAAACTGGAACGGGACATGAAG
			ATCAATTGTTCTGGGAAGATTGTCATCGCCAGATATGGGCAAGTGTTCAGAGGAAATAAGGTTAA
			AAATGCTCAGCTGGCAGGTGCAAAAGGAATCATTCTGTACTCAGACCCTGCTGATTACTTTGTTC
			CTGGGGTGAAGTCCTATCCAGATGGTTGGAACCTCCCTGGAGGTGGTGTTCAGCGTGGAAATGTC
			TTAAATCTTAATGGTGCAGGTGATCCCCTCACACCAGGTTATCCAGCAAATGAATATGCCTACAG
			GCATGAGTTCACAGAAGCTGTCGGTCTTCCAAGTATTCCTGTCCATCCAATTGGATATGATG
			CACAGAAACTATTAGAAAAAATGGGTGGCTCCGCACCCCCTGACAGCAGGCTGGAAGGGAGGACTA

				AAAGTGCCTTACAACGTGGGACCTGGCTTTACTGGAAACTTTTCAACACAAAGGTCAAGATGCA TATTCACTCCTACAATAAAGTGACAAGAATCTACAATGTTATTGGTACCCTCAAAGGAGCTGTGG AACCAGACAGATATGTTATTCTTGGAGGGCACAGAGATGCTTGGGTGTTTGGTGGCATTGACCCT CAGAGTGGAGCAGCTGTTGTTCATGAAATTGTCAGGACCTTTGGAACTCTGAAGAAGAAAGGTTG GAGGCCTAGAAGAACTATTTTGTTTGCAAGCTGGGATGCTGAAGAATTTGGCCTTCTCTGGTTCTA CTGAGTGGGCAGAGGAACATTCAAGACTCTTACAAGAACGTGGTGTGGCTTATATCAACGCTGAT TCTTCCATAGAAGGAAACTACACTCTCAGAGTTGATTGCACACCACTGATGCACAGCTTAGTATA CAACCTAACAAAAGAGCTGCCAAGCCCGGATGAAGGCTTTGAAGGCAAATCTCTTTATGACAGCT GGAAAGAAAAAAGTCCTTCAACTGAGTTCATTGGAATGCCAAGGATTAGCAAGCTGGGGTCTGGC AATGATTTTGAAGTGTTTTTCCAAAGACTTGGAATTGCTTCAGGCAGAGCCCGGTACTACTAAAAA TTGGAAAAACAACAAAGTCAGCAGCTATCCTCTCTATCACAGTGTCTATGAAACATACGAATTGG TAGAAAAATTCTATGATCCGACATTTAAATATCACCTCACTGTGGCCCAGGTTCGAGGAGCAATG GTATTTGAATTGGCCAATTCTATAGTGCTTCCCTTTGACTGCCAAAGTTATGCTGTAGCTCTGAA GAAACATGCTGAGACTATCTACAACATTTCAATGAATCATCCACAGGAGATGAAGACATACAGTA TATCATTTGATTCGCTGTTTTCTGCAGTAAATAATTTTACAGATGTTGCATCCAAGTTCAATCAG AGACTGCAAGACTTAGACAAGAGCAACCCCATATTACTGAGAATTTTGAATGATCAGCTAAATGTA TCTTGGAACGTGCATTCATTGATCCTTTAGGATTACCAGGAAGGCCTTTCTACAGGCATATCATCT ATGCTCCAAGCAGCCACACAACAAGTATGCAGGAGAATCATTCCCAGGGATTTATGATGCCCTTTTT GATATTGAAAGCAAAGTCGATCCTTCTAAGGCCTGGAGAGAAGTGAAGACAGATTTCTATTGCC AGCCTTCACAGTGCAAGCTGCAGCAGAGACTCTGAGAGAAGTAGACTCCGGGGATTACAAGGACG ACGATGACAAGTAA
210.	antígeno PSMA de rata mutado	artificial	aa	MWNAQQDSDSAEALGRRQRWFCAGTLVLAFTGTFIIGFLFGWFIKPSNDSTSSVSYPGMKKAFLQ ELKAENIKKFLYNFTRTPHLAGTQHNFELAKQIHAQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYI SIINEDGNEIFNTSLAELSPPGYENISDVVPFYSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMK INCSGKIVIARYGQVFRGNKVKNAQLAGAKGIILYSDPADYFVPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNV LNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRHEFTEAVGLPSIPVHPIGYDDAQKLLEKMGGSAPPDSSWKGGL KVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSYNKVTRIYNVIGTLKGAVEPDRYVILGGHRDAWVFGGIDP QSGAAVVHEIVRTFGTLKKGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEEHSRLLQERGVAYINAD SSIEGNYTLRVDCTPLMHSLVYNLTKELPSPDEGFEGKSLYDSWKEKSPSTEFIGMPRISKLGSG NDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWKTNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPTFKYHLTVAQVRGAM VFELANSIVLPFDCQSYAVALKKHAETIYNISMKHPQEMKTYSISFDSLFSAVKNFTDVASKFNQ RLQDLDKSNPILLRIINDQLMFLERAFIDPLGLPGRPFYRHIIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALF DIESKVDPSKAWREVKRQISIAAFTVQAAAETLSEVA
211.	cebador específico de familia de 5'-VH MVH1	artificial	nt	(GC)AG GTG CAG CTC GAG GAG TCA GGA CCT
212.	cebador específico de familia de 5'-VH MVH2	artificial	nt	GAG GTC CAG CTC GAG CAG TCT GGA CCT

213.	cebador específico de familia de 5'-VH MVH3	artificial	nt	CAG GTC CAA CTC GAG CAG CCT GGG GCT
214.	cebador específico de familia de 5'-VH MVH4	artificial	nt	GAG GTT CAG CTC GAG CAG TCT GGG GCA
215.	cebador específico de familia de 5'-VH MVH5	artificial	nt	GA(AG) GTG AAG CTC GAG GAG TCT GGA GGA
216.	cebador específico de familia de 5'-VH MVH6	artificial	nt	GAG GTG AAG CTT CTC GAG TCT GGA GGT
217.	cebador específico de familia de 5'-VH MVH7	artificial	nt	GAA GTG AAG CTC GAG GAG TCT GGG GGA
218.	cebador específico de familia de 5'-VH MVH8	artificial	nt	GAG GTT CAG CTC GAG CAG TCT GGA GCT
219.	cebador 3'-VH 3'MuVHBstEIII	artificial	nt	TGA GGA GAC GGT GAC CGT GGT CCC TTG GCC CCA G
220.	cebador específico de familia de 5'-VK MUVK1	artificial	nt	CCA GTT CCG AGC TCG TTG TGA CTC AGG AAT CT
221.	cebador específico de familia de 5'-VK MUVK2	artificial	nt	CCA GTT CCG AGC TCG TGT TGA CGC AGC CGC CC
222.	cebador específico de familia de 5'-VK MUVK3	artificial	nt	CCA GTT CCG AGC TCG TGC TCA CCC AGT CTC CA
223.	cebador específico de familia de 5'-VK MUVK4	artificial	nt	CCA GTT CCG AGC TCC AGA TGA CCC AGT CTC CA
224.	cebador específico de familia de 5'-VK MUVK5	artificial	nt	CCA GAT GTG AGC TCG TGA TGA CCC AGA CTC CA
225.	cebador específico de familia de 5'-VK MUVK6	artificial	nt	CCA GAT GTG AGC TCG TCA TGA CCC AGT CTC CA
226.	cebador específico de familia de 5'-VK MUVK7	artificial	nt	CCA GTT CCG AGC TCG TGA TGA CAC AGT CTC CA
227.	cebador 3'-VH 3'MuVHBstEIII	artificial	nt	TGG TGC ACT AGT CGT ACG TTT GAT CTC AAG CTT GGT CCC
228.	cebador directo de PSMA de macaco	artificial	nt	CACTGTGGCCCAGGTTCGAGG
229.	cebador inverso de PSMA de macaco	artificial	nt	GACATACCACACAAATTCAATACGG
230.	cebador directo de PSMA de macaco	artificial	nt	GCTCTGCTCGCGCCGAGATGTGG

231.	cebador inverso de PSMA de macaco	artificial	nt	ACGCTGGACACCACCTCCAGG
232.	cebador directo de PSMA de macaco	artificial	nt	GGTTCTACTGAGTGGGCAGAGG
233.	cebador inverso de PSMA de macaco	artificial	nt	ACTTGTTGTGGCTGCTTGGAGC
234.	cebador directo de PSMA de macaco	artificial	nt	GGGTGAAGTCCTATCCAGATGG
235.	cebador inverso de PSMA de macaco	artificial	nt	GTGCTCTGCCTGAAGCAATTCC
236.	cebador directo de PSMA de macaco	artificial	nt	CTCGGCTTCCTCTTCGGGTGG
237.	cebador inverso de PSMA de macaco	artificial	nt	GCATATTCATTTGCTGGGTAACCTGG
238.	PSMA de macaco	artificial	nt	ATGTGGAATCTCCTGCACGAAACCGACTCGGCTGTGGCCACCGCGCCCGCGCTGGCTGTG CGCTGGGGCACTGGTGCTGGCGGGTGGCTTCTTTCTCCTCGGCTTCCTCTTCGGATGGTTTATAA AATCCTCCAGTGAAGCTACTAACATTACTCCAAAGCATAATATGAAAGCATTTTTGGATGAACTG AAAGCTGAGAACATCAAGAAGTTCTTACATAATTTTTACACAGATACCACATTTAGCAGGAACAGA ACAAAACTTTCAACTTGCAAAGCAAATTCAATCCCAGTGGAAAGAATTTGGCCTGGATTCTGTTG AGCTAACTCATTATGATGTCCTGTTGTCCTACCCAAATAAGACTCATCCCAACTACATCTCAATA ATTAATGAAGATGGAAATGAGATTTTCAACACATCATTATTTGAACCACCTCCTGCAGGATATGA AAATGTTTCGGATATTGTACCACCTTTCAGTGCTTTCTCTCCTCAAGGAATGCCAGAGGCGATC TAGTGTATGTTAACTATGCACGAACTGAAGACTTCTTTAAATTGGAACGGGACATGAAAATCAAT TGCTCTGGGAAAATTGTAATTGCCAGATATGGGAAAGTTTTCAGAGGAAATAAGGTTAAAAATGC CCAGCTGGCAGGGGCCACAGGAGTCATTCTCTACTCAGACCCTGCTGACTACTTTGCTCCTGGGG TAAAGTCTTATCCAGATGGTTGGAATCTTCCTGGAGGTGGTGTCCAGCGTGGAAATATCCTAAAT CTGAATGGTGCAGGAGACCCTCTCACACCAGGTTACCCAGCAAATGAATATGCTTATAGGCGTGG AATGGCAGAGGCTGTTGGTCTTCCAAGTATTCCCGTTTCATCCAATTGGGTACTATGATGCACAGA AGCTCCTAGAAAAAATGGGTGGCTCAGCATCACCAGATAGCAGCTGGAGAGGAAGTCTCAAAGTG CCCTACAATGTTGGACCTGGCTTTACTGGAAACTTTTCTACACAAAAAGTCAAGATGCACATCCA CTCTACCAGTGAAGTGACAAGAATTTACAATGTGATAGGTACTCTCAGAGGAGCAGTGGAACCAG ACAGATACGTCATTCTGGGAGGTCACCGGGACTCATGGGTGTTTGGTGGTATTGACCCTCAGAGT GGAGCAGCTGTTGTTCATGAAATTGTGAGGAGCTTTGGAACGCTGAAAAAGGAAGGGTGGAGACC TAGAAGAACAATTTTGTTTGCAAGCTGGGATGCAGAAGAATTTGGTCTTCTTGGTTCTACTGAAT GGGCAGAGGAGAATTCAAGACTCCTTCAAGAGCGTGGCGTGGCTTATATTAATGCTGATTCGTCT ATAGAGGGAAACTACACTCTGAGAGTTGATTGTACACCACTGATGTACAGCTTGGTATACAACCT

				AACAAAAGAGCTGGAAAGCCCTGATGAAGGCTTTGAAGGCAAATCTCTTTATGAAAGTTGGACTA
				AAAAAAGTCCTTCCCCCGAGTTCAGTGGCATGCCCAGGATAAGCAAATTGGGATCTGGAAATGAT
				TTTGAGGTGTTCTTCCAACGACTTGGAATTGCCTCAGGCAGAGCACGGTATACTAAAAATTGGGA
				AACAAACAAATTCAGCAGCTATCCACTGTATCACAGTGTCTATGAGACATATGAGTTGGTGGAAA
				AGTTTTATGATCCAATGTTTAAATATCACCTCACTGTGGCCCAGGTTCGAGGAGGGATGGTGTTT
				GAACTAGCCAATTCCGTAGTGCTCCCTTTGATTGTCGAGATTATGCTGTAGTTTTAAGAAAGTA
				TGCTGACAAAATCTACAATATTTCTATGAAACATCCACAGGAAATGAGACATACAGTGTATCAT
				TTGATTCACTTTTTTCTGCAGTAAAGAATTTACAGAAATTGCTTCCAAGTTCAGCGAGAGACTC
				CGGGACTTTGACAAAAGCAACCCAATATTATTAAGAATGATGAATCAACTCATGTTTCTGGA
				AAGAGCATTTATTGATCCATTAGGGTTACCAGACAGACCTTTTATAGGCATGTCACTCTATGCTC
				CAAGCAGCCACACAACAAGTATGCAGGGGAGTCATTCCCAGGAATTTATGATGCTCTGTTTGATATC
				GAAAGCAAAGTGGACCCTTCCCAGGCCTGGGGAGAAGTGAAGAGACAGATTTCTGTTGCAACCTT
				CACAGTGCAAGCAGCTGCAGAGACTTTGAGTGAAGTGGCCTAA
239.	PSMA de macaco	artificial	aa	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSSEATNITPKHNMKAFLDEL
				KAENIKKFLHNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELTHYDVLLSYPNKTHPNYISI
				INEDGNEIFNTSLFEPPPAGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKIN
				CSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGATGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILN
				LNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGMAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKV
				PYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTSEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQS
				GAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSS
				IEGNYTLRVDCTPLMYSLVYNLTKELESPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGND
				FEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSSYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVF
				ELANSVVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYNISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERL
				RDFDKSNPILLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDI
				ESKVDPSQAWGEVKRQISVATFTVQAAAETLSEVA
240.	PSMA D3 L	artificial	aa	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSIICKASQDVGTAVDWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGS
				GSGTDFTLTITNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGTMLDLK
241.	PSMA D3 LCDR1	artificial	aa	KASQDVGTAVD
242.	PSMA D3 LCDR2	artificial	aa	WASTRHT
243.	PSMA D3 LCDR3	artificial	aa	QQYNSYPLT
244.	PSMA D3 VL	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGTCCCACAAGTTCATGTCCACCTCCGTGGGCGACCGGGTGTCCATCAT
				CTGCAAGGCCTCCCAGGATGTGGGCACCGCCGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCC
				CTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCAGACACACCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGGCTCC
				GGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCACCAACGTGCAGTCCGAGGACCTGGCCGACTACTT
				CTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGCTGGCACCATGCTGGACCTGAAG
245.	PSMA D3 H	artificial	aa	EVQLQQSGPELVKPGTSVRISCKTSGYTFTEYTIHWVKQSHGKSLEWIGNINPNNGGTTYNQKFE
				DKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAAGWNFDYWGQGTTLTVSS

246.	PSMA D3 HCDR1	artificial	aa	EYTIH
247.	PSMA D3 HCDR2	artificial	aa	NINPNNGGTTYNQKFED
248.	PSMA D3 HCDR3	artificial	aa	GWNFDY
249.	PSMA D3 H	artificial	nt	GAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCACCTCCGTGCGGATCTCTTG CAAGACCTCCGGCTACACCTTCACCGAGTACACCATCCACTGGGTGAAACAGTCCCACGGCAAGT CCCTGGAATGGATCGGCAACATCAACCCTAACAACGGCGGCACCACCTACAACCAGAAGTTCGAG GACAAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCTCCTCCACCGCCTACATGGAACTGCGGTCCCTGAC CTCCGAGGACTCCGCCGTGTACTACTGCGCCGCTGGCTGGAACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCA CCACACTGACCGTGTCCTCC
250.	PSMA D3 LH	artificial	aa	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSIICKASQDVGTAVDWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGS GSGTDFTLTITNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGTMLDLKGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSG PELVKPGTSVRISCKTSGYTFTEYTIHWVKQSHGKSLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVD KSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAAGWNFDYWGQGTTLTVSS
251.	PSMA D3 LH	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGTCCCACAAGTTCATGTCCACCTCCGTGGGCGACCGGGTGTCCATCAT CTGCAAGGCCTCCCAGGATGTGGGCACCGCCGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCC CTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCAGACACACCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGGCTCC GGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGTCCGAGGACCTGGCCGACTACTT CTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGCTGGCACCAAGCTGGAGATCAAGGGCG GAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGC CCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGCGGATCTCTTGCAAGACCTCCGGCTACACCTTCAC CGAGTACACCATCCACTGGGTGAAACAGTCCCACGGCAAGTCCCTGGAATGGATCGGCAACATCA ACCCTAACAACGGCGGCACCACCTACAACCAGAAGTTCGAGGACAAGGCCACCCTGACCGTGGAC AAGTCCTCCTCCACCGCCTACATGGAACTGCGGTCCCTGACCTCCGAGGACTCCGCCGTGTACTA CTGCGCCGCTGGCTGGAACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCACACTGACCGTGTCCTCC
252.	PSMA D3 LH x I2C HL	artificial	aa	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSIICKASQDVGTAVDWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGS GSGTDFTLTITNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGTMLDLKGGGSGGGGSGGGGSEVQLQQSG PELVKPGTSVRISCKTSGYTFTEYTIHWVKQSHGKSLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVD KSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAAGWNFDYWGQGTTLTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYL QMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
253.	PSMA D3 LH x I2C HL	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGTCCCACAAGTTCATGTCCACCTCCGTGGGCGACCGGGTGTCCATCAT CTGCAAGGCCTCCCAGGATGTGGGCACCGCCGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCCAGTCCC CTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCAGACACACCGGCGTGCCTGACAGATTCACCGGCTCC GGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGTCCGAGGACCTGGCCGACTACTT CTGCCAGCAGTACAACTCCCTACCCTCTGACCTTCGGCGCTGGCACCATGCTGGAGATCAAGGGCG

				GAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGC
				CCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCACCTCCGTGCGGATCTCTTGCAAGACCTCCGGCTACACCTTCAC
				CGAGTACACCATCCACTGGGTGAAACAGTCCCACGGCAAGTCCCTGGAATGGATCGGCAACATCA
				ACCCTAACAACGGCGGCACCACCTACAACCAGAAGTTCGAGGACAAGGCCACCCTGACCGTGGAC
				AAGTCCTCCTCCACCGCCTACATGGAACTGCGGTCCCTGACCTCCGAGGACTCCGCCGTGTACTA
				CTGCGCCGCTGGCTGGAACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCACACTGACCGTGTCCTCCGGAG
				GTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTG
				AAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGC
				TCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAGTAAATATAATAATTATGCAACATATT
				ATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTA
				CAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGG
				TAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTG
				GTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCT
				TCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTAC
				ATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTG
				GGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCT
				GCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAAATATTACTGTGTTCTATGGTACAG
				CAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
254.	PSMA P6 L	artificial	aa	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESIDSYDNTFMHWYQQKPGQPPNLLIFRASTLESGIPAR FSGSGSGTDFTLTIYPVEADDVATYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIK
255.	PSMA P6 LCDR1	artificial	aa	RASESIDSYDNTFMH
256.	PSMA P6 LCDR2	artificial	aa	RASILES
257.	PSMA P6 LCDR3	artificial	aa	HQSIEDPYT
258.	PSMA P6 VL	artificial	nt	GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCCAGCGGCCACCATCTC TTGCCGGGCCTCCGAGTCCATCGACTCCTACGGCAACACCTTCATGCACTGGTATCAGCAGAAGC CTGGCCAGCCTCCTAACCTGCTGATCTTCCGGGCCTCTATCCTGGAATCCGGCATCCCTGCCCGG TTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTACCCTGTGGAGGCCGACGACGT GGCCACCTACTACTGCCACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGG AAATCAAG
259.	PSMA P6 H	artificial	aa	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTGYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDVTRYNGKFK GKATLTSDKYSSTAYMELSGLTSEDSAVYYCARGENWYYFDSWGRGATLTVSS
260.	PSMA P6 HCDR1	artificial	aa	GYVMH
261.	PSMA P6 HCDR2	artificial	aa	YINPYNDVTRYNGKFKG
262.	PSMA P6 HCDR3	artificial	aa	GENWYYFDS
263.	PSMA P6 H	artificial	nt	GAAGTGCAGCTGCAGCAGTCCGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGATGTCCTG CAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACCGGCTACGTGATGCACTGGGTGAAACAGAAACCCGGCCAGG

				TGCTGGAATGGATCGGCTACATCAACCCTTACAACGACGTGACCCGGTACAACGGCAAGTTCAAG GGCAAGGCCACCCTGACCTCCGACAAGTACTCCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCGGCCTGAC CTCTGAGGACTCCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGGG GCAGAGGCGCTACCCTGACCGTGTCTTCC
264.	PSMA P6 LH	artificial	aa	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESIDSYDNTFMHWYQQKPGQPPNLLIFRAS¯LESGIPAR FSGSGSGTDFTLTIYPVEADDVATYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSEVQL QQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTGYVMHWVKQKPGQVLEWIGYINPYNDVTRYNGKFKGKAT LTSDKYSSTAYMELSGLTSEDSAVYYCARGENWYYFDSWGRGATLTVSS
265.	PSMA P6 LH	artificial	nt	GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCCAGCGGCCACCATCTC TTGCCGGGCCTCCGAGTCCATCGACTCCTACGACAACACCTTCATGCACTGGTATCAGCAGAAGC CTGGCCAGCCTCCTAACCTGCTGATCTTCCGGGCCTCTATCCTGGAATCCGGCATCCCTGCCCGG TTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTACCCTGTGGAGGCCGACGACGT GGCCACCTACTACTGCCACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGG AAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTG CAGCAGTCCGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGATGTCCTGCAAGGCCTCCGG CTACACCTTCACCGGCTACGTGATGCACTGGGTGAAACAGAAACCCGGCCAGGGTGCTGGAATGGA TCGGCTACATCAACCCTTACAACGACGTGACCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCCACACC CTGACCTCCGACAAGTACTCCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCGGCCTGACCTCTGAGGACTC CGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGGGGCAGAGGCGCTA CCCTGACCGTGTCTTCC
266.	PSMA P6 LH x I2C HL	artificial	aa	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESIDSYDNTFMHWYQQKPGQPPNLLIFRAS¯LESGIPAR FSGSGSGTDFTLTIYPVEADDVATYYCHQSIEDPYTFGGGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSEVQL QQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTGYVMHWVKQKPGQVLEWIGYINPYNDVTRYNGKFKGKAT LTSDKYSSTAYMELSGLTSEDSAVYYCARGENWYYFDSWGRGATLTVSSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
267.	PSMA P6 LH x I2C HL	artificial	nt	GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCCAGCGGGCCACCATCTC TTGCCGGGCCTCCGAGTCCATCGACTCCTACGACAACACCTTCATGCACTGGTATCAGCAGAAGC CTGGCCAGCCTCCTAACCTGCTGATCTTCCGGGCCTCTATCCTGGAATCCGGCATCCCTGCCCGG TTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTACCCTGTGGAGGCCGACGACGT GGCCACCTACTACTGCCACCAGTCCATCGAGGACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGG AAATCAAGGGCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTG CAGCAGTCCGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGCGCCTCCGTGAAGATGTCCTGCAAGGCCTCCGG CTACACCTTCACCGGCTACGTGATGCACTGGGTGAAACAGAAACCCGGCCAGGGTGCTGGAATGGA TCGGCTACATCAACCCTTACAACGACGTGACCCGGTACAACGGCAAGTTCAAGGGCCACACC

				CTGACCTCCGACAAGTACTCCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCGGCCTGACCTCTGAGGACTC
				CGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGCGAGAACTGGTACTACTTCGACTCCTGGGGCAGAGGCGCTA
				CCCTGACCGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTG
				GTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGC
				CATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAGTAAAT
				ATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGAT
				TCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTG
				TGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGCCAAGGGACTC
				TCGTCACCCTCTCCTCAGCTCGTCGCTGCTTCTGCCGCCCCCCCTCCCGTCGTCCTCTTCTCAC
				ACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTCTGTGG
				CTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGG
				CACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATCTCTCAGGC
				TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATA
				TTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
268.	PSMA P1 L	artificial	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKTGKVPKFLIYEASTLQSGVPSRFSGG GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQNYNSAPFTFGPGTKVDIK
269.	PSMA P1 LCDR1	artificial	aa	RASQGISNYLA
270.	PSMA P1 LCDR2	artificial	aa	EASTLQS
271.	PSMA P1 LCDR3	artificial	aa	QNYNSAPFT
272.	PSMA P1 VL	artificial	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC CTGCCGGGCCTCCCAGGGCATCTCCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCGGCAAGGTGC CCAAGTTCCTGATCTACGAGGCCTCCACCCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAGATTCTCTGGCGGC GGATCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCACCTACTA CTGCCAGAACTACACAACTCCGCCCCCTTTCACCTTCGGCCCTGGCACCAAGGTGGACATCAAG
273.	PSMA P1 H	artificial	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSRYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTQYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGDFLYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
274.	PSMA P1 HCDR1	artificial	aa	RYGMH
275.	PSMA P1 HCDR2	artificial	aa	VIWYDGSNKYYADSVKG
276.	PSMA P1 HCDR3	artificial	aa	GGDFLYYYYYGMDV
277.	PSMA P1 H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGAGGGGTGGTCCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTG CGCCGCCTCCGGCTTCGCCTTCTCCAGATACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGG GACTGGAATGGGTGGCCGTGATTTGGTACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAG GGCAGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGGCGGCGACTTCCTGTACTACTACTACTATTACG GCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
278.	PSMA P1 LH	artificial	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKTGKVPKFLIYEASTLQSGVPSRFSGG

				GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQNYNSAPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSRYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTQYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGDFLYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
279.	PSMA P1 LH	artificial	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC CTGCCGGGCCTCCCAGGGCATCTCCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAAACCGGCAAGGTGC CCAAGTTCCTGATCTACGAGGCCTCCACCCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAGATTCTCTGGCGGC GGATCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCACCTACTA CTGCCAGAACTACAACTCCGCCCCCTTTCACCTTCGGCCCTGGCACCAAGGTGGACATCAAGGGCG GAGGGGGCAGTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC GGAGGGGTGGTCCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCGCCTTCTC CAGATACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATTT GGTACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGAC AACTCCAAGAACACCCAGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCAGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCAGAGGCGGCGACTTCCTGTACTACTATTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCA CCACCGTGACAGTGTCTTCC
280.	PSMA P1 LH x I2C HL	artificial	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKTGKVPKFLIYEASTLQSGVPSRFSGG GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQNYNSAPFTFGPGTKVDIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSRYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTQYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGDFLYYYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSEVQLVESGGG LVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRD DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
281.	PSMA P1 LH x I2C HL	artificial	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC CTGCCGGGCCTCCCAGGGCATCTCCAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAAACCGGCAAGGTGC CCAAGTTCCTGATCTACGAGGCCTCCACCCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAGATTCTCTGGCGGC GGATCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACGTGGCCACCTACTA CTGCCAGAACTACAACTCCGCCCCCTTTCACCTTCGGCCCTGGCACCAAGGTGGACATCAAGGGCG GAGGGGGCAGTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC GGAGGGGTGGTCCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCGCCTTCTC CAGATACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATTT GGTACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGAC AACTCCAAGAACACCCAGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCAGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCAGAGGCGGCGACTTCCTGTACTACTATTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCA CCACCGTGACAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTA TTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTA CGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTA

				AATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGAT GATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTA CTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGTGGCTTACTGGGGCCAAGGGA CTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTCTCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCT CAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTG TGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTC AGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCA GGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGA ATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCC TA
282.	PSMA P2 L	artificial	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGITNYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGS GSGTDFSLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPITFGQGTRLEIK
283.	PSMA P2 LCDR1	artificial	aa	RASQGITNYLA
284.	PSMA P2 LCDR2	artificial	aa	AASSLQS
285.	PSMA P2 LCDR3	artificial	aa	QQYNSYPIT
286.	PSMA P2 VL	artificial	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCTCCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC CTGCCGGGCCTCACAGGGCATCACCAACTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCC CTAAGTCCCTGATCTACGCCGCCTCCTCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTCTCCGGCTCC GGCTCTGGCACCGACTTCTCCCTGACCATCTCCTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCTATCACCTTCGGCCAGGGCACCCGGCTGGAAATCAAG
287.	PSMA P2 H	artificial	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYVMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGYNWNYEYHYYGMDVWGQGTTVTVSS
288.	PSMA P2 HCDR1	artificial	aa	NYVMH
289.	PSMA P2 HCDR2	artificial	aa	IIWYDGSNKYYADSVKG
290.	PSMA P2 HCDR3	artificial	aa	GYNWNYEYHYYGMDV
291.	PSMA P2 H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGAGGGGTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTG CGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAACTACGTGATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGG GACTGGAATGGGTGGCCATCATTTGGTACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAG GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCTGGCGGCTACAACTGGAACTACGAGTACCACTACT ACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGAACCACCGTGACCGTCTCCTCC
292.	PSMA P2 LH	artificial	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGITNYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGS GSGTDFSLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPITFGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYVMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGYNWNYEYHYYGMDVWGQGTTVTVSS
293.	PSMA P2 LH	artificial	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCACCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC

			CTGCCGGGCCTCACAGGGCATCACCAACTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCC
			CTAAGTCCCTGATCTACGCCGCCTCCTCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTC¯CCGGCTCC
			GGCTCTGGCACCGACTTCTCCCTGACCATCTCCTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTA
			CTGCCAGCAGTACAACTCCCTACCCTATCACCTTCGGCCAGGGCACCCGGCTGGAAAT¯CAAGGGCG
			GAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC
			GGAGGGGTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTC
			CAACTACGTGATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCATCATTT
			GGTACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC¯CCCGGGAC
			AACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
			CTGCGCTGGCGGCTACAACTGGAACTACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCA
			GAACCACCGTGACCGTGTCTTCC
294.	PSMA P2 LH x l2C HL	artificial	aa
			DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGITNYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGS
			GSGTDFSLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPITFGQGTRLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESG
			GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYVMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRD
			NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGYNWNYEYHYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSEVQLVESGG
			GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR
			DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG
			SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF
			SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
295.	PSMA P2 LH x l2C HL	artificial	nt
			GACATCCAGATGACCCAGTCACCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC
			CTGCCGGGCCTCACAGGGCATCACCAACTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCC
			CTAAGTCCCTGATCTACGCCGCCTCCTCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTC¯CCGGCTCC
			GGCTCTGGCACCGACTTCTCCCTGACCATCTCCTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTA
			CTGCCAGCAGTACAACTCCCTACCCTATCACCTTCGGCCAGGGCACCCGGCTGGAAAT¯CAAGGGCG
			GAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC
			GGAGGGGGTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCTC
			CAACTACGTGATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCATCATTT
			GGTACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC¯CCCGGGAC
			AACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
			CTGCGCTGGCGGCTACAACTGGAACTACGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCA
			GAACCACCGTGACCGTGTCTTCCGGAGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA
			GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA
			GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA
			GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA
			GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTA
			CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG
			GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT

				TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
296.	PSMA P3 L	artificial	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISHYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSFPLTFGGGTKVEIK
297.	PSMA P3 LCDR1	artificial	aa	RASQGISHYLA
298.	PSMA P3 LCDR2	artificial	aa	AASSLQS
299.	PSMA P3 LCDR3	artificial	aa	QQYNSFPLT
300.	PSMA P3 VL	artificial	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC CTGCCGCCCTCCCAGCGCCATCTCTCACTACCTGCCCCTCCTTCCACCAGCAACCCTGGCCAACCCCC CTAAGTCCCTGATCTACGCCGCCTCCTCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTCTCCGGCTCC GGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGTACAACTCCTTCCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAG
301.	PSMA P3 H	artificial	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLDWVAIIWHDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAWAYDYGDYEYYFGMDVWGQGTTVTVSS
302.	PSMA P3 HCDR1	artificial	aa	SYGMH
303.	PSMA P3 HCDR2	artificial	aa	IIWHDGSNKYYADSVKG
304.	PSMA P3 HCDR3	artificial	aa	AWAYDYGDYEYYFGMDV
305.	PSMA P3 H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGGGGAGGGGTGGTCCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTG TGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCTTCCTCTTTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGG GACTGGACTGGGTGGCCATCATCTGGCACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCGGGACAACTCCAAGAAAACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAG GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGGGCCTGGGCCTACGACTACGGCGACTACCGAGT ACTACTTCGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
306.	PSMA P3 LH	artificial	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISHYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSFPLTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLDWVAIIWHDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAWAYDYGDYEYYFGMDVWGQGTTVTVSS
307.	PSMA P3 LH	artificial	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC CTGCCGGGCCTCCCAGGGCATCTCTCACTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCC CTAAGTCCCTGATCTACGCCGCCTCCTCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTCTCCGGCTCC GGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGTACAACTCCTTCCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGGGCG

			GAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC
			GGAGGGGGTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTC
			CTCTTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCATCATCT
			GGCACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGAC
			AACTCCAAGAAAACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
			CTGTGCCAGGGCCTGGGCCTACGACTACGGCGACTACGAGTACTACTTCGGCATGTGGG
			GCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
308.	PSMA P3 LH x I2C HL	artificial	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISHYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSKFSGS
				GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSFPLTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESG
				GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLDWVAIIWHDGSNKYYADSVKGRFTISRD
				NSKKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAWAYDYGDYEYYFGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSEVQLVES
				GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI
				SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG
				GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA
				RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
309.	PSMA P3 LH x I2C HL	artificial	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC
				CTGCCGCCCTCCCAGCGCCATCTCTCACTACCTGCCCTCCTTCCAGCCAAGCCTCGCCAACGCCC
				CTAAGTCCCTGATCTACGCCGCCTCCTCTCTGCAGTCCGGCGTGCCTTCCAAGTTCTCCGGCTCC
				GGCTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTA
				CTGCCAGCAGTACAACTCCTTCCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGGGCG
				GAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGC
				GGAGGGGTGGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTC
				CTCTTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCCATCATCT
				GGCACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGAC
				AACTCCAAGAAAACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTA
				CTGTGCCAGGGCCTGGGCCTACGACTACGGCGACTACGAGTACTACTTCGGCATGTGGG
				GCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCCTCAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC
				TCCAGAGATGATTTCAAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACACAACTTGAAAACTGAGGACACTGC
				CGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGCTTACTGGG
				GCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT
				GGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCAC
				ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAA
				AACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCC
				AGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGA

				TGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAAC TGACTGTCCTA
310.	PSMA P4 L	artificial	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQSIQLPLTFGGGTKVEIK
311.	PSMA P4 LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLHSDGKTFLY
312.	PSMA P4 LCDR2	artificial	aa	EVSNRFS
313.	PSMA P4 LCDR3	artificial	aa	MQSIQLPLT
314.	PSMA P4 VL	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGTCTGTGACCCCTGGCCAGCCTGCCTCCATCTC CTGCAAGTCCTCTCCCAGTCCCTGCTGCACTCCGACGGCAAGACCTTCCTGTACTGGTATCTGCAGA AGCCCGGCCAGCCTCCTCAGCTGCTGATCTACGAGGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGAC AGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAGGCTGAGGA CGTGGGCCTGTACTACTGCATGCAGTCCATCCAGCTGCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGG TCCACATCAAC
315.	PSMA P4 H	artificial	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFISYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVLVGALYYYNYYGMDVWGQGTTVTVSS
316.	PSMA P4 HCDR1	artificial	aa	SYGMH
317.	PSMA P4 HCDR2	artificial	aa	VISYDGSNKYYADSVKG
318.	PSMA P4 HCDR3	artificial	aa	VLVGALYYYNYYGMDV
319.	PSMA P4 H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGGGGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTG CGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCATCTCTTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGG GACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAG GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGGGTGCTGGTCGGCGCTCTGTACTACTACAACT ACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
320.	PSMA P4 LH	artificial	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPD RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQSIQLPLTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQ LVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFISYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVLVGALYYYNYYGMDVWGQGTTVTVSS
321.	PSMA P4 LH	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGACCCCTCTGTCCCTGTCTGTGACCCCTGGCCAGCCTGCCTCCATCTC CTGCAAGTCCTCTCCCAGTCCCTGCTGCACTCCGACGGCAAGACCTTCCTGTACTGGTATCTGCAGA AGCCCGGCCAGCCTCCTCAGCTGCTGATCTACGAGGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGAC AGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAGGCTGAGGA CGTGGGCCTGTACTACTGCATGCAGTCCATCCAGCTGCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGG TGGAGATCAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAG CTGGTCGAGTCTGGGGGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTC CGGCTTCACCTTCATCTCTTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAAT

				GGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
				ACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGA
				CACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGGGTGCTGGTCGGCGCTCTGTACTACTACAACTACTACGGCA
				TGGACGTCTGGGGCCAGGGCACCACCGTCACAGTCTCTTCC
322.	PSMA P4 LH x I2C HL	artificial	aa	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLHSDGKTFLYWYLQKPGQPPQLLIYEVSNRFSGVPD
				RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGLYYCMQSIQLPLTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQ
				LVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFISYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF
				TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVLVGALYYYNYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSEVQ
				LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD
				RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGG
				GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAP
				GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
323.	PSMA P4 LH x I2C HL	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGACCCCACTCTCCCTGTCTGTGACCCCTGGCCAGCCTGCCTCCATCTC
				CTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGCACTCCGACGGCAAGACCTTCCTGTATCTGGTATCTGCAGA
				AGCCCGGCCAGCCTCCTCAGCTGCTGATCTACGAGGTGTCCAACCGGTTCTCCGGCGTGCCTGAC
				AGGTTCTCTGGCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAGGCTGAGGA
				CGTGGGCCTGTACTACTGCATGCAGTCCATCCAGCTGCCTCTGACCTTCGGCCGGAGGGACCAAGG
				TGGAGATCAAGGGCGGAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAG
				CTGGTCGAGTCTGGGGGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTC
				CGGCTTCACCTTCATCTCTTACGGCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAAT
				GGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC
				ACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCCGAGGA
				CACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGGGTGCTGGTCGGCGCTCTGTACTACTACAACTACTACGGCA
				TGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAG
				CTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTC
				TGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAT
				GGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGAC
				AGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAAC
				TGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACT
				GGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC
				GGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGG
				TGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACT
				GGGTCCAACAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCC
				GGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGT
				ACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTG
				GAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
324.	PSMA P5 L	artificial	aa	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKSGKAPKLLIFDASSLESGVPSRFSGS

				GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIK
325.	PSMA P5 LCDR1	artificial	aa	RASQGISSALA
326.	PSMA P5 LCDR2	artificial	aa	DASSLES
327.	PSMA P5 LCDR3	artificial	aa	QQFNSYPLT
328.	PSMA P5 VL	artificial	nt	GCCATCCAGCTGACCCAGAGTCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC CTGCCGGGCCTCCCAGGGCATCTCTTCCGCCCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGTCCGGCAAGGCCC CTAAGCTGCTGATCTTCGACGCCTCCTCTCTGGAATCCGGCGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCT GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGTTCAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAG
329.	PSMA P5 H	artificial	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAVPWGSRYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
330.	PSMA P5 HCDR1	artificial	aa	SYAMH
331.	PSMA P5 HCDR2	artificial	aa	VISYDGNNKYYADSVKG
332.	PSMA P5 HCDR3	artificial	aa	AVPWGSRYYYYGMDV
333.	PSMA P5 H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGGGGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTG CGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTACGCCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGG GACTGGAATGGGTGGCCGTGATCTCCTACGACGGCAACAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAG GGCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGCCGTGCCTTGGGGCTCCCGGTACTACTACT ACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACAGTGTCTTCC
334.	PSMA P5 LH	artificial	aa	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKSGKAPKLLIFDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAVPWGSRYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
335.	PSMA P5 LH	artificial	nt	GCCATCCAGCTGACCCAGAGTCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC CTGCCGGGCCTCCCAGGGCATCTCTTCCGCCCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGTCCGGCAAGGCCC CTAAGCTGCTGATCTTCGACGCCTCCTCTCTGGAATCCGGCGTGCCTTCCCGGTTCTCCGGCTCT GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGTTCAACTCCTACCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAGGGCG GAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGG GGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTC CTCTTACGCCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATCT CCTACGACGGCAACAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGAC AACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCTGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCAGAGCCGTGCCTTGGGGCTCCCGGTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACAGTGTCTTCC

336.	PSMA P5 LH x I2C HL	artificial	aa	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKSGKAPKLLIFDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAVPWGSRYYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS GLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARF SGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
337.	PSMA P5 LH x I2C HL	artificial	nt	GCCATCCAGCTGACCCAGAGTCCCTCCTCCCTGTCTGCCTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCAC CTGCCGGGCCTCCCAGGGCATCTCTTCCGCCCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGTCCGGCAAGGCCC CTAAGCTGCTGATCTTCGACGCCTCCTCTCTGGAATCCGGCGTGCCTTCCCGGTTC¯CCGGCTCT GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGTTCAACTCCCTACCCTCTGACCTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGA¯CAAGGCG GAGGGGGCTCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGCGGATCTCAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGG GGAGGGGTCGTGCAGCCTGGCCGGTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTC CTCTTACGCCATGCACTGGGTGCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCCGTGATCT CCTACGACGGCAACAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC¯CCCGGGAC AACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGGGCTGAGGACACCGCCGTGTACTA CTGCGCCAGAGCCGTGCCTTGGGGCTCCCGGTACTACTACGGCATGGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACAGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAG¯CTGGAGGA GGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAA GTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAA GTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACAC¯GCCGTGTA CTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAG GGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGT TCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCAC TTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAG GTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTC TCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGTACAGCCAGAGGATGAGGC AGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTG TCCTA
338.	PSMA D1 L	artificial	aa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWLMYTFGQGTKLEIK
339.	PSMA D1 LCDR1	artificial	aa	RASQSVSSYLA
340.	PSMA D1 LCDR2	artificial	aa	DASNRAT
341.	PSMA D1 LCDR3	artificial	aa	QQRSNWLMYT

342.	PSMA D1 VL	artificial	nt	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAG CTGCCGGGCCTCCCAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCC CTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCCAACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTC-CCGGCTCT GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTA CTGCCAGCAGCGGTCCAACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
343.	PSMA D1 H	artificial	aa	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWARQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCSAANSSHWYFDLWGRGTLVTVSS
344.	PSMA D1 HCDR1	artificial	aa	SYWIG
345.	PSMA D1 HCDR2	artificial	aa	IIYPGDSDTRYSPSFQG
346.	PSMA D1 HCDR3	artificial	aa	ANSSHWYFDL
347.	PSMA D1 H	artificial	nt	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTG CAAGGGCTCCGGGTACTCCTTCACCTCCTACTGGATCGGCTGGGCCAGGCAGATGCCAGGCAAGG GCCTGGAATGGGATGGGCATCATCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGGTACTCTCCCAGCTTCCAG GGCCAGGTGACCATCTCTGCCGACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGTCCTCCCTGAA GGCCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCTCCGGCCGCCAACTCCTCCCACTGGTACTTCGACCTGT GGGGCAGAGGCACCCTGGTGACCGTGTCTTCC
348.	PSMA D1 LH	artificial	aa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWLMYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWARQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCSAANSSHWYFDLWGRGTLVTVSS
349.	PSMA D1 LH	artificial	nt	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAG CTGCCGGGCCTCCCAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCC CTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCCAACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTC-CCGGCTCT GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTA CTGCCAGCAGCGGTCCAACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGG GCGGAGGGGGATCTGGGGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGGTACTCCTT CACCTCCTACTGGATCGGCTGGGCCAGGCAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGA-GGGCATCA TCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGGTACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCTGCC GACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGTCCTCCCTGAAGGCCTCCGACACCGCCATGTA CTATTGCTCCCGCCGCCAACTCCTCCCACTGCTACTTCGACCTCTGGGCCCACAGGCACCCTGGTCA CCGTGTCTTCC
350.	PSMA D1 LH x I2C HL	artificial	aa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWLMYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWARQMPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCSAANSSHWYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK

				NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
351.	PSMA D1 LH x I2C HL	artificial	nt	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGCCACCCTGAG CTGCCGGGCCTCCCAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCC CTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCCAACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCT GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTA CTGCCAGCAGCGGTCCAACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGG GCGGAGGGGGATCTGGGGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGGTACTCCTTT CACCTCCTACTGGATCGGCTGGCCAGGCAGATGCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGATGGGCATCA TCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGGTACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCTGCC GACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGTCCTCCCTGAAGGCCTCCGACACCGCCATGTA CTATTGCTCCGCCGCCAACTCCTCCCACTGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGTGA CCGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAG CCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAA CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATA ATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAA AACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAG ACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTCA CCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTT GTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTC GACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCC GTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTG CTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTG TGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
352.	PSMA D2 L	artificial	aa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSDWLMYTFGQGTKLEIK
353.	PSMA D2 LCDR1	artificial	aa	RASQSVSSYLA
354.	PSMA D2 LCDR2	artificial	aa	DASNRAT
355.	PSMA D2 LCDR3	artificial	aa	QQRSDWLMYT
356.	PSMA D2 VL	artificial	nt	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCCGGCGAGAGCCACCCTGAG CTGCCGGGCCTCCCAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCC CTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCCAACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCT GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTA CTGCCAGCAGCGGTCCGACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG
357.	PSMA D2 H	artificial	aa	EVQLVQSGAEVKTPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGKGPEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQ

				GQVTFSADKSISTAYLQWNSLKTSDTAMYYCATANPSYWYFDLWGRGTLVTVSS
358.	PSMA D2 HCDR1	artificial	aa	SYWIG
359.	PSMA D2 HCDR2	artificial	aa	IIYPGDSDTRYSPSFQG
360.	PSMA D2 HCDR3	artificial	aa	ANPSYWYFDL
361.	PSMA D2 H	artificial	nt	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAAAACCCCTGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTG CAAGGGCTCCGGCTACACCTTCACCTCTTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGG GCCCTGAGTGGATGGGCATCATCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGGTACTCTCCCAGCTTCCAG GGCCAGGTGACCTTCTCCGCCGACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGAACTCCCTGAA AACCTCCGACACCGCCATGTACTATTGCGCCACCGCCCAACCCTAGCTACTGGTACTTCGACCTGT GGGGCAGAGGCACCCTGGTGACCGTGTCTTCC
362.	PSMA D2 LH	artificial	aa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSDWLMYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GAEVKTPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGKGPEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTFSA DKSISTAYLQWNSLKTSDTAMYYCATANPSYWYFDLWGRGTLVTVSS
363.	PSMA D2 LH	artificial	nt	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCGGCGAGAGCCACCCTGAG CTGCCGGGCCTCCCAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCC CTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCCAACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCT GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTA CTGCCAGCAGCGGTCCGACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGG GCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGCGCCGAAGTGAAAAACCCCTGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGCTACACCTT CACCTCTTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGCCCTGAGTGGATGGGCATCA TCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGGTACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCATCTCTGCC GACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGAACTCCCTGAAAACCTCCGACACCGCCATGTA CTATTGCGCCACCGCCAACCCTAGCTACTGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGTGA CCGTGTCTTCC
364.	PSMA D2 LH x I2C HL	artificial	aa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGS GSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSDWLMYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVQS GAEVKTPGESLKISCKGSGYTFTSYWIGWVRQMPGKGPEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTFSA DKSISTAYLQWNSLKTSDTAMYYCATANPSYWYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKCLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSK NTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
365.	PSMA D2 LH x I2C HL	artificial	nt	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTCTCTGTCTCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAG CTGCCGGGCCTCCCAGTCCGTGTCCTCCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCC CTAGGCTGCTGATCTACGACGCCTCCAACAGGGCTACCGGCATCCCTGCCCGGTTCTCCGGCTCT

				GGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCCGTGTACTA
				CTGCCAGCAGCGGTCCGACTGGCTGATGTATACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGG
				GCGGAGGGGGATCTGGCGGCGGAGGAGTGGAGGGGGCGGATCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCT
				GGCGCCGAAGTGAAAAACCCCTGGCGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGCTACACCTT
				CACCTCTTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCTGGCAAGGGCCCTGAGTGGATGGGCATCA
				TCTACCCTGGCGACTCCGACACCCGGTACTCTCCCAGCTTCCAGGGCCAGGTGACCTCTCCGCC
				GACAAGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGAACTCCCTGAAAGCCTCCGACACCGCCATGTA
				CTATTGCGCCACCGCCAACCCTAGCTACTGGTACTTCGACCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGTGA
				CCGTGTCTTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGCAG
				CCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAA
				CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATATA
				ATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAA
				AACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAG
				ACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCA
				CCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTT
				GTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTC
				GACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTCAGGCACCCC
				GTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTG
				CTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCCAGAGGATGAGGCAGATATTACTG
				TGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
366.	constructo de FAPα humanA	artificial	nt	ATGAAGACTTGGGTAAAAATCGTATTTGGAGTTGCCACCTCTGCTGTGCTTGCCTTATTGGTGAT
				GTGCATTGTCTTACGCCCTTCAAGAGTTCATAACTCTGAAGAAAATACAATGAGAGCACTCACAC
				TGAAGGATATTTTAAATGGAACATTTTCTTATAAAACATTTTTCCAAACTGGATTCAGGACAA
				GAATATCTTCATCAATCTGCAGATAACAATATAGTACTTTATAATATTGAAACAGGACAATCATA
				TACCATTTTGAGTAATAGAACCATGAAAAGTGTGAATGCTTCAAATTACGGCTTATCACCTGATC
				GGCAATTGTATATCTAGAAAGTGATTATTCAAAGCTTTGGAGATACTCTTACACAGCAACATAT
				TACATCTATGACCTTAGCAATGGAGAATTGTAAGAGGAAATGAGCTTCCTCGTCCAATTCAGTA
				TTTATGCTGGTCGCCTGTTGGGAGTAAATTAGCATATGTCTATCAAAACAATATCTATTTGAAAC
				AAAGACCAGGAGATCCACCTTTTCAAATAACATTTAATGGAAGAGAAAATAAAATACTTAATGGA
				ATCCCAGACTGGGTTTATGAAGAGGAAATGCTTGCTACAAAATATGCTCTCTGGTGGTCTCCTAA
				TGGAAAATTTTTGGCATATGCGGAATTTAATGATACGGATATACCAGTTATTGCCTATTCCTATT
				ATGGCGATGAACAATATCCTAGAACAATAAATATTCCATACCCAAAGGCTGGAGCTAAGAATCCC
				GTTGTTCGGATATTTATTATCGATACCACTTACCCTGCGTATGTAGGTCCCCAGGAAGTGCCTGT
				TCCAGCAATGATAGCCTCAAGTGATTATTTCAGTTGGCTCACGTGGGTTACTGATGAACGAG
				TATGTTTGCAGTGGCTAAAAAGAGTCCAGAATGTTTCGGTCCTGTCTATATGTGACTTCAGGGAA
				GACTGGCAGACATGGGATTGTCCAAAGACCCAGGAGCATATAGAAGAAAGCAGAACTGGATGGGC
				TGGTGGATTCTTTGTTTCAACACCAGTTTTCAGCTATGATGCCATTTCGTACTACAAAATATTTA

				GTGACAAGGATGGCTACAAACATATTCACTATATCAAAGACACTGTGGAAAATGCTATTCAAATT ACAAGTGGCAAGTGGGAGGCCATAAATATATTCAGAGTAACACAGGATTCACTGTTCTATTCTAG CAATGAATTTGAAGAATACCCTGGAAGAAGAAACATCTACAGAATTAGCATTGGAAGCTATCCTC CAAGCAAGAAGTGTGTTACTTGCCATCTAAGGAAAGAAACGGTGCCAATATTACACAGCAAGTTTC AGCGACTACGCCAAGTACTATGCACTTGTCTGCTACGGCCCAGGCATCCCCATTTCCACCCTTCA TGATGGACGCACTGATCAAGAAATTAAAATCCTGGAAGAAAACAAGGAATTGGAAAATGCTTTGA AAAATATCCAGCTGCCTAAAGAGGAAATTAAGAAACTTGAAGTAGATGAAATTACTCTATGGTAC AAGATGATTCTTCCTCCTCAATTTGACAGATCAAAGAAGTATCCCTTGCTAATTCAAGTGTATGG TGGTCCCTGCAGTCAGAGTGTAAGGTCTGTATTTGCTGTTAATTGGATATCTTATCTTGCAAGTA AGGAAGGGATGGTCATTGCCTTGGTGGATGGTCGAGGAACAGCTTTCCAAGGTGACAAACTCCTC TATGCAGTGTATCGAAAGCTGGGTGTTTATGAAGTTGAAGAGACCAGATTACAGCTGTCAGAAAATT CATAGAAATGGGTTTCATTGATGAAAAAAGAATAGCCATATGGGGCTGGTCCTATGGAGGATACG TTTCATCACTGGCCCTTGCATCTGGAACTGGTCTTTTCAAATGTGGTATAGCAGTGGCTCCAGTC TCCAGCTGGGAATATTACGCGTCTGTCTACACAGAGAGATTCATGGGTCTCCCAACACAAGGATGA TAATCTTGAGCACTATAAGAATTCAACTGTGATGGCAAGAGCAGAATATTTCAGAAATGTAGACT ATCTTCTCATCCACGGAACAGCAGATGATAATGTGCACTTTCAAAACTCAGCACAGATTGCTAAA GCTCTGGTTAATGCACAAGTGGATTTCCAGGCAATGTGGTACTCTGACCAGAACCACGGCTTATC CGGCCTGTCCACGAACCACTTATACACCCACATGACCCACTTCCTAAAGCAGTGTTCTCTTTGT CACACTAA
367.	constructo de FAPα humana	artificial	aa	MKTWVKIVFGVATSAVLALLVMCIVLRPSRVHNSEENTMRALTLKDILNGTFSYKTFFPNWISGQ EYLHQSADNNIVLYNIETGQSYTILSNRTMKSVNASNYGLSPDRQFVYLESDYSKLWRYSYTATY YIYDLSNGEFVRGNELPRPIQYLCWSPVGSKLAYVYQNNIYLKQRPGDPPFQITFNGRENKIFNG IPDWVYEEEMLATKYALWWSPNGKFLAYAEFNDTDIPVIAYSYYGDEQYPRTINIPYPKAGAKNP VVRIFIIDTTYPAYVGPQEVPVPAMIASSDYYFSWLTWVTDERVCLQWLKRVQNVSVLSICDFRE DWQTWDCPKTQEHIEESRTGWAGGFFVSTPVFSYDAISYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQI TSGKWEAINIFRVTQDSLFYSSNEFEEYPGRRNIYRISIGSYPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASF SDYAKYYALVCYGPGIPISTLHDGRTDQEIKILEENKELENALKNIQLPKEEIKKLEVDEITLWY KMILPPQFDRSKKYPLLIQVYGGPCSQSVRSVFAVNWISYLASKEGMVIALVDGRGTAFQGDKLL YAVYRKLGVYEVEDQITAVRKFIEMGFIDEKRIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAVAPV SSWEYYASVYTERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAK ALVNAQVDFQAMWYSDQNHGLSGLSTNHLYTHMTHFLKQCFSLSD
368.	proteína de fusión soluble de FAPα h y Lag3 m	artificial	nt	ATGAGGGAGGACCTGCTCCTTGGCTTTTTGCTTCTGGGACTGCTTTGGGAAGCTCCAGTTGTGTC TTCAGGGCCTGGGAAGAGCTCCCCGTGGTGTGGGCCCAGGAGGGAGCTCCCGTCCATCTTCCCT GCAGCCTCAAATCCCCCCAACCTGGATCCTAACTTTCTACGAAGAGGAGGGTTATCTGGCAACAT CAACCAGACAGTGGCCAACCCACTCCCATCCCGGCCCTTGACCTTCACCAGGGGATGCCCTCGCC TAGACAACCCGCACCCGGTCGCTACACGGTGCTGAGCGTGGCTCCAGGAGGCCTGCGCAGCGGGA GGCAGCCCCTGCATCCCCACGTGCAGCTGGAGGAGCGCGGCCTCCAGCGCGGGGACCTTCTCTG

			TGGTTGCGCCCAGCTCTGCGCACCGATGCGGGCGAGTACCACGCCACCGTGCGCCTCCCGAACCG
			CGCCCTCTCCTGCAGTCTCCGCCTGCGCGTCGGCCAGGCCTCGATGATTGCTAGTCCCTCAGGAG
			TCCTCAAGCTGTCTGATTGGGTCCTTTGAACTGCTCCTTCAGCCGTCCTGACCGCCCAGTCTCT
			GTGCACTGGTTCCAGGGCCAGAACCGAGTGCCTGTCTACAACTCACCGCGTCATTTTTAGCTGA
			AACTTTCCTGTTACTGCCCCAAGTCAGCCCCCTGGACTCTGGGACCTGGGGCTGTGTCCTCACCT
			ACAGAGATGGCTTCAATGTCTCCATCACGTACAACCTCAAGGTTCTGGGTCTGGAGCCCGTAGCC
			CCTCTGACAGTGTACGCTGCTGAAGGTTCTAGGGTGGAGCTGCCCTGTCATTTGCCCCCAGGAGT
			GGGGACCCCCTTCTTTGCTCATTGCCAAGTGGACTCCCTCCTGGAGGAGGTCCTGAGC-CCCCGTGG
			CTGGAAAGAGTGGCAATTTTACCCTTCACCTTGAGGCTGTGGGTCTGGCACAGGCTGGGACCTAC
			ACCTGTAGCATCCATCTGCAGGGACAGCAGCTCAATGCCACTGTCACGTTGGCGGTCATCACAGT
			GACTCCCAAATCCTTCGGGTTACCTGGCTCCCGGGGGAAGCTGTTGTGTGAGGTAACCCCGGCAT
			CTGGAAAGGAAAGATTTGTGTGGCGTCCCCTGAACAATCTGTCCAGGAGTTGCCCGGGCCCTGTG
			CTGGAGATTCAGGAGGCCAGGCTCCTTGCTGAGCGATGGCAGTGTCAGCTGTACGAGGGCCAGAG
			GCTTCTTGGAGCGACAGTGTACGCCGCAGAGTCTAGCTCAGGCGCCCACAGTGCTAGGAGAATCT
			CAGGTGACCTTAAAGGAGGCCATTCCGGAGGTGGTGGATCCCCGCCCTTCAAGAGTTCATAACTCT
			GAAGAAAATACAATGAGAGCACTCACACTGAAGGATATTTTAAATGGAACATTTTC-TATAAAAC
			ATTTTTTCCAAACTGGATTTCAGGACAAGAATATCTTCATCAATCTGCAGATAACAATATAGTAC
			TTTATAATATTGAAACAGGACAATCATATACCATTTGAGTAATAGAACCATGAAAAGTGTGAAT
			GCTTCAAATTACGGCTTATCACCTGATCGGCAATTTGTATATCTAGAAAGTGATTA-TCAAAGCT
			TTGGAGATACTCTTACACAGCAACATATTACATCTATGACCTTAGCAATGGAGAAT-TGTAAGAG
			GAAATGAGCTTCCTCGTCCAATTCAGTATTTATGCTGGTCGCCTGTTGGGAGTAAA-TAGCATAT
			GTCTATCAAAACAATATCTATTTGAAACAAAGACCAGGAGATCCACCTTTTCAAATAACATTTAA
			TGGAAGAGAAAATAAAATATTTAATGGAATCCCAGACTGGGTTTATGAAGAGGAAA-GCTTGCTA
			CAAAATATGCTCTCTGGTGGTCTCCTAATGGAAAATTTTGGCATATGCGGAATTTAATGATACG
			GATATACCAGTTATTGCCTATTCCTATTATGGCGATGAACAATATCCTAGAACACAATAAATATTCC
			ATACCCAAAGGCTGGAGCTAAGAATCCCGTTGTTCGGATATTTATTATCGATACCACTTACCCTG
			CGTATGTAGGTCCCCAGGAAGTGCCTGTTCCAGCAATGATAGCCTCAAGTGATTATTATTCAGT
			TGGCTCACGTGGGTTACTGATGAACGAGTATGTTTGCAGTGGCTAAAAAGAGTCCAGAATGTTTC
			GGTCCTGTCTATATGTGACTTCAGGGAAGACTGGCAGACATGGGATTGTCCAAAGACCCAGGAGC
			ATATAGAAGAAAGCAGAACTGGATGGGCTGGTGGATTCTTTGTTTCAACACCAGTT-TCAGCTAT
			GATGCCATTTCGTACTACAAAATATTTAGTGACAAGGATGGCTACAAACATATTCACTATATCAA
			AGACACTGTGGAAAATGCTATTCAAATTACAAGTGGCAAGTGGGAGGCCATAAATA-ATTCAGAG
			TAACACAGGATTCACTGTTTATTCTAGCAATGAATTTGAAGAATACCCTGGAAGAAGAAACATC
			TACAGAATTAGCATTGGAAGCTATCCTCCAAGCAAGAAGTGTGTTACTTGCCATCTAAGGAAAGA
			AAGGTGCCAATATTACACAGCAAGTTTCAGCGACTACGCCAAGTACTATGCACTTG-CTGCTACG
			GCCCAGGCATCCCCATTTCCACCCTTCATGATGGACGCACTGATCAAGAAATTAAAATCCTGGAA
			GAAAACAAGGAATTGGAAAATGCTTTGAAAAATATCCAGCTGCCTAAAGAGGAAAT-AAGAAACT

				TGAAGTAGATGAAATTACTTTATGGTACAAGATGATTCTTCCTCCTCAATTTGACAGATCAAAGA AGTATCCCTTGCTAATTCAAGTGTATGGTGGTCCCTGCAGTCAGAGTGTAAGGTCTGTATTTGCT GTTAATTGGATATCTTATCTTGCAAGTAAGGAAGGGATGGTCATTGCCTTGGTGGACTGGTCGAGG AACAGCTTTCCAAGGTGACAAACTCCTCTATCCAGTGTATCGAAAGCTGGGTGTTTATGAAGTTG AAGACCAGATTACAGCTGTCAGAAAATTCATAGAAATGGGTTTCATTGATGAAAAAAGAATAGCC ATATGGGGCTGGTCCTATGGAGGATACGTTTCATCACTGGCCCTTGCATCTGGAACTGGTCTTTT CAAATGTGGTATAGCAGTGGCTCCAGTCTCCAGCTGGGAATATTACGCGTCTGTCTACACAGAGA GATTCATGGGTCTCCCAACAAAGGATGATAATCTTGAGCACTATAAGAATTCAACTGTGATGGCA AGAGCAGAATATTTCAGAAATGTAGACTATCTTCTCATCCACGGAACAGCAGATGATGATAATGTGCA CTTTCAAAACTCAGCACAGATTGCTAAAGCTCTGGTTAATGCACAAGTGGATTTCCAGGCAATGT GGTACTCTGACCAGAACCACGGCTTATCCGGCCTGTCCACGAACCACTTATACACCCACATGACC CACTTCCTAAAGCAGTGTTTCTCTTTGTCAGACTCCGGGCATCATCACCATCATCATTGA
369.	proteína de fusión soluble de FAPα h y Lag3 m	artificial	aa	MRELLLGFLLLGLQWEAPVVSSGPGKELPVVWAQEGAPVHLPCSLKSPNLDPNFLRRGGVIWQH QPDSGQPTPIPALDLHQGMPSPRQPAPGRYTVLSVAPGGLRSGRQPLHPHVQLEERGLQRGDFSL WLRPALRTDAGEYHATVRLPNRALSCSLRLRVGQASMIASPSGVLKLSDWVLLNCSFSRPDRPVS VHWFQGQNRVPVYNSPRHFLAETFLLLPQVSPLDSGTWGCVLTYRDGFNVSITYNLKVLGLEPVA PLTVYAAEGSRVELPCHLPPGVGTPSLLIAKWTPPGGGPELPVAGKSGNFTLHLEAVGLAQAGTY TCSIHLQGQQLNATVTLAVITVTPKSFGLPGSRGKLLCEVTPASGKERFVWRPLNNLSRSCPGPV LEIQEARLLAERWQCQLYEGQRLLGATVYAAESSSGAHSARRISGDLKGGHSGGGGSRPSRVHNS EENTMRALTLKDILNGTFSYKTFFPNWISGQEYLHQSADNNIVLYNIETGQSYTILSNRTMKSVN ASNYGLSPDRQFVYLESDYSKLWRYSYTATYYIYDLSNGEFVRGNELPRPIQYLCWSPVGSKLAY VYQNNIYLKQRPGDPPFQITFNGRENKIFNGIPDWVYEEEMLATKYALWWSPNGKFLAYAEFNDT DIPVIAYSYYGDEQYPRTINIPYPKAGAKNPVVRIFIIDTTYPAYVGPQEVPVPAMIASSDYYFS WLTWVTDERVCLQWLKRVQNVSVLSICDFREDWQTWDCPKTQEHIEESRTGWAGGFFVSTPVFSY DAISYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQITSGKWEAINIFRVTQDSLFYSSNEFEEYPGRRNI YRISIGSYPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASFSDYAKYYALVCYGPGIPISTLHDGRTDQEIKILE ENKELENALKNIQLPKEEIKKLEVDEITLWYKMILPPQFDRSKKYPLLIQVYGGPCSQSVRSVFA VNWISYLASKEGMVIALVDGRGTAFQGDKLLYAVYRKLGVYEVEDQITAVRKFIEMGFIDEKRIA IWGWSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAVAPVSSWEYYASVYTERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMA RAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAKALVNAQVDFQAMWYSDQNHGLSGLSTNHLYTHMT HFLKQCFSLSDSGEHHHHHH
370.	constructo de FAPα murina	artificial	nt	ATGAAGACATGGCTGAAACTGTCTTTGGAGTTACCACCCTGGCTGCGCTTGCTTAGTGGTGAT ATGCATTGTCTTACGTCCCTCAAGAGTTTACAAACCTGAAGGAAACACAAAGAGAGCTCTTACCT TGAAGGATATTTTAAATGGAACATTCTCATATATAAAACATATTTTCCCAACTGGATTCAGAACAA GAATATCTTCATCAATCTGAGGATGATAACATAGTATTTTATAATATTGAAACAAGAGAATCATA TATCATTTTGAGTAATAGCACCATGAAAAGTGTGAATGCTACAGATTATGGTTTGTCACCTGATC GGCAATTTGTGTATCTAGAAAGTGATTATTCAAAGCTCTGGCGATATTCATACACAGCGCACATAC

			TACATCTACGACCTTCAGAATGGGGAATTTGTAAGAGGATACGAGCTCCCTCGTCCAATTCAGTA
			TCTATGCTGGTCGCCTGTTGGGAGTAAATTAGCATATGTATTATCAAAACAATATTTATTTGAAAC
			AAAGACCAGGAGATCCACCTTTTCAAATAACTTATACTGGAAGAGAAAATAGAATACTTAATGGA
			ATACCAGACTGGGTTTATGAAGAGGAAATGCTTGCCACAAAATATGCTCTTTGGTGGTCTCCAGA
			TGGAAAATTTTTGGCATATGTAGAATTTAATGATTCAGATATACCAATTATTGCCTATTCTTATT
			ATGGTGATGGACAGTATCCTAGAACTATAAATATTCCATATCCAAAGGCTGGGGCTAAGAATCCG
			GTTGTTCGTGTTTTTATTGTTGACACCACCTACCCTCACCACGTGGGCCCAATGGAAGTGCCAGT
			TCCAGAAATGATAGCCTCAAGTGACTATTATTTCAGCTGGCTCACATGGGTGTCCAGTGAACGAG
			TATGCTTGCAGTGGCTAAAAAGAGTGCAGAATGTCTCAGTCCTGTCTATATGTGATTCAGGGAA
			GACTGGCATGCATGGGAATGTCCCAAAGAACCAGGAGCATGTAGAAGAAAGCAGAACAGGATGGGC
			TGGTGGATTCTTTGTTTCGACACCAGCTTTAGCCAGGATGCCACTCTTACTACAAAATATTTA
			GCGACAAGGATGGTTACAAACATATTCACTACATCAAAGACACTGTGGAAAATGCTATTCAAATT
			ACAAGTGGCAAGTGGGAGGCCATATATATCCGCGTAACACAGGATTCACTGTTTATTCTAG
			CAATGAATTTGAAGGTTACCCTGGAAGAAGAACATCTACAGAATTAGCATTGGAAACTCTCCTC
			CGAGCAAGAAGTGTGTTACTTGCCATCTAAGGAAAGAAAGGTGCCAATATTACACAGCAAGTTC
			AGCTACAAAGCCAAGTACTATGCACTCGTCTGCTATGGCCCTGGCCTCCCCATTTCCACCCTCCA
			TGATGGCCGCACAGACCAAGAAATACAAGTATTAGAAGAAAACAAAGAACTGGAAAATTCTCTGA
			GAAATATCCAGCTGCCTAAAGTGGAGATTAAGAAGCTCAAAGACGGGGGACTGACTTCTGGTAC
			AAGATGATTCTGCCTCCTCAGTTTGACAGATCAAAGAAGTACCCTTTGCTAATTCAAGTGTATGG
			TGGTCCTTGTAGCCAGAGTGTTAAGTCTGTGTTTGCTGTTAATTGGATAACTTATCTCGCAAGTA
			AGGAGGGGATAGTCATTGCCCTGGTAGATGGTCGGGGCACTGCTTTCCAAGGTGACAAATTCCTG
			CATGCCGTGTATCGAAAACTGGGTGTATATGAAGTTGAGGACCAGCTCACAGCTGTCAGAAAATT
			CATAGAAATGGGTTTCATTGATGAAGAAAGAATAGCCATATGGGGCTGGTCCTACGGAGGTTATG
			TTTCATCCCTGGCCCTTGCATCTGGAACTGGTCTTTTCAAATGTGGCATAGCAGTGGCTCCAGTC
			TCCAGCTGGGAATATTACGCATCTATCTACTCAGAGAGATTCATGGGCCTCCCCAACAAGGACGA
			CAATCTCGAACACTATAAAAATTCAACTGTGATGGCAAGAGCAGAATATTTCAGAAATGTAGACT
			ATCTTCTCATCCACGGAACAGCAGATGATAATGTGCACTTTCAGAACTCAGCACAGATTGCTAAA
			GCTTTGGTTAATGCACAAGTGGATTTCCAGGCGATGTGGTACTCTGACCAGAACCATGGTATATC
			ATCTGGGCGCTCCCAGAATCATTTATATACCCACATGACGCCACTTCCTCAAGCAATGCTTTCTT
			TATCAGACGATTACAAGGACGACGATGACAAGTGA
371.	constructo de FAPα murina	artificial	MKTWLKTVFGVTTLAALALVVICIVLRPSRVYKPEGNTKRALTLKDILNGTFSYKTYFPNWISEQ
		aa	EYLHQSEDDNIVFYNIETRESYIILSNSTMKSVNATDYGLSPDRQFVYLESDYSKLWRYSYTATY
			YIYDLQNGEFVRGYELPRPIQYLCWSPVGSKLAYVYQNNIYLKQRPGDPPFQITYTGRENRIFNG
			IPDWVYEEEMLATKYALWWSPDGKFLAYVEFNDSDIPIIAYSYYGDGQYPRTINIPYPKAGAKNP
			VVRVFIVDTTYPHHVGPMEVPVPEMIASSDYYFSWLTWVSSERVCLQWLKRVQNVSVLSICDFRE
			DWHAWECPKNQEHVEESRTGWAGGFFVSTPAFSQDATSYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQI
			TSGKWEAIYIFRVTQDSLFYSSNEFEGYPGRRNIYRISIGNSPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASF

				SYKAKYYALVCYGPGLPISTLHDGRTDQEIQVLEENKELENSLRNIQLPKVEIKKLKDGGLTFWY
				KMILPPQFDRSKKYPLLIQVYGGPCSQSVKSVFAVNWITYLASKEGIVIALVDGRGTAFQGDKFL
				HAVYRKLGVYEVEDQLTAVRKFIEMGFIDEERIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAVAPV
				SSWEYYASIYSERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAK
				ALVNAQVDFQAMWYSDQNHGISSGRSQNHLYTHMTHFLKQCFSLSDDYKDDDDK
372.	antígeno de FAPα humano mutado	artificial	nt	ATGAAGACTTGGGTAAAAATCGTATTTGGAGTTGCCACCTCTGCTGTGCTTGCCTTATTGGTGAT
				GTGCATTGTCTTACGCCCTTCAAGAGTTCATAACTCTGAAGAAAATACAATGAGAGCACTCACAC
				TGAAGGATATTTTAAATGGAACATTTTCTTATAAACATTTTTCCAAACTGGATTCAGGACAA
				GAATATCTTCATCAATCTGCAGATAACAATATAGTACTTTATAATATTGAAACAGGACAATCATA
				TACCATTTTGAGTAATAGAACCATGAAAAGTGTGAATGCTTCAAATTACGGCTTATCACCTGATC
				GGCAATTTGTATATCTAGAAAGTGATTATTCAAAGCTTTGGAGATACTCTTACACAGCAACATAT
				TACATCTATGACCTTAGCAATGGAGAATTTGTAAGAGGATACGAGCTTCCTCGTCCAATTCAGTA
				TTTATGCTGGTCGCCTGTTGGGAGTAAATTAGCATATGTCTATCAAAACAATATCTATTTGAAAC
				AAAGACCAGGAGATCCACCTTTTCAAATAACATATACTGGAAGAGAAAATAAAATATATTAATGGA
				ATCCCAGACTGGGTTTATGAAGAGGAAATGCTTGCTACAAAATATGCTCTCTGGTGGTCTCCTAA
				TGGAAAATTTTTGGCATATGCGGAATTTAATGATTCAGATATACCAGTTATTGCCTATTCCTATT
				ATGGCGATGAACAATATCCTAGAACAATAAATATTCCATACCCAAAGGCTGGAGCTAAGAATCCC
				GTTGTTCGGATATTTATTGTTGATACCACTTACCCTCACCACGTAGGTCCCATGGAAGTGCCTGT
				TCCAGAAATGATAGCCTCAAGTGATTATTATTTCAGTTGGCTCACGTGGGTTACTAGTGAACGAG
				TATGTTTGCAGTGGCTAAAAAGAGTCCAGAATGTTTCGGTCCTGTCTATATGTGACCTCAGGGAA
				GACTGGCATGCATGGGAATGTCCAAAGAACCAGGAGCATATAGAAGAAAGCAGAACCGGATGGGC
				TGGTGGATTCTTTGTTTCAACACCAGTTTCAGCTATGATGCCACTTCGTACTACAAAATATTTA
				GTGACAAGGATGGCTACAAACATATTCACTATATCAAAGACACTGTGGAAATGCTATTCAAATT
				ACAAGTGGCAAGTGGGAGGCCATAAATATATTCAGAGTAACACAGGATTCACTGTTTATTCTAG
				CAATGAATTTGAAGAATACCCTGGAAGAAGAACATCTACAGAATTAGCATTGGAAGCTATCCTC
				CAAGCAAGAAGTGTGTTACTTGCCATCTAAGGAAAGAAAGGTGCCAATATTACACAGCAAGTTTC
				AGCGACTACGCCAAGTACTATGCACTTGTCTGCTACGGCCCAGGCATCCCCATTTCCACCCTTCA
				TGATGGACGCACTGATCAAGAAATTAAAATCCTGGAAGAAACAAGGAATTGGAAAATGCTTTGA
				AAAATATCCAGCTGCCTAAAGAGGAAATTAAGAAACTTGAAGTAGATGAAATTACTTTATGGTAC
				AAGATGATTCTTCCTCCTCAATTTGACAGATCAAAGAAGTATCCCTTGCTAATTCAAGTGTATGG
				TGGTCCCTGCAGTCAGAGTGTAAGGTCTGTATTTGCTGTTAATTGGATATCTTATCTTGCAAGTA
				AGGAAGGGATGGTCATTGCCTTGGTGGATGGTCGAGGAACAGCTTTCCAAGGTGACAAACTCCTC
				TATGCAGTGTATCGAAAGCTGGGTGTTTATGAAGTTGAAGACCAGATTACAGCTGTCAGAAAATT
				CATAGAAATGGGTTTCATTGATGAAAAAGAATAGCCATATGGGGCTGGTCCTATGGAGGATACG
				TTTCATCACTGGCCCTTGCATCTGGAACTGGTCTTTTCAAATGTGGTATAGCAGTGGCTCCAGTC
				TCCAGCTGGGAATATTACGCGTCTGTCTACACAGAGAGATTCATGGGTCTCCCCAACAAAGGATGA
				TAATCTTGAGCACTATAAGAACTCAACTGTGATGGCAAGAGCAGAATATTTCAGAAATGTAGACT

			ATCTTCTCATCCACGGAACAGCAGATGATAATGTGCACTTTCAAAACTCAGCACAGATTGCTAAA
			GCTCTGGTTAATGCACAAGTGGATTTCCAGGCAATGTGGTACTCTGACCAGAACCACGGCTTATC
			CGGCCTGTCCACGAACCACTTATACACCCACATGACCCACTTCCTAAAGCAGTGTTCTCTTTGT
			CAGACGATTACAAGGACGACGATGACAAGTAA
373.	antígeno de FAPα humano mutado	aa	MKTWVKTVFGVATSAVLALLVMCIVLRPSRVHNSEENTMRALTLKDLLNGTFSYKTFFPNWISGQ
			EYLHQSADNNIVLYNIETGQSYTILSNRTMKSVNASNYGLSPDRQFVYLESDYSKLWRYSYTATY
			YIYDLSNGEFVRGYELPRPIQYLCWSPVGSKLAYVYQNNIYLKQRPGDPPFQITYTGRENKIFNG
			IPDWVYEEEMLATKYALWWSPNGKFLAYAEFNDSDIPVIAYSYYGDEQYPRTINIPYPKAGAKNP
			VVRIFIVDTTYPHHVGPMEVPVPEMIASSDYYFSWLTWVTSERVCLQWLKRVQNVSVLSICDFRE
			DWHAWECPKNQEHIEESRTGWAGGFFVSTPVFSYDATSYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQI
			TSGKWEAINIFRVTQDSLFYSSNEFEEYPGRRNIYRISIGSYPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASF
			SDYAKYYALVCYGPGIPISTLHDGRTDQEIKILEENKELENALKNIQLPKEEIKKLEVDEITLWY
			KMILPPQFDRSKKYPLLIQVYGGPCSQSVRSVFAVNWISYLASKEGMVIALVDGRGTAFQGDKLL
			YAVYRKLGVYEVEDQITAVRKFIEMGFIDEKRIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAVAPV
			SSWEYYASVYTERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAK
			ALVNAQVDFQAMWYSDQNHGLSGLSTNHLYTHMTHFLKQCFSLSDDYKDDDDK
374.	antígeno de FAPα murino mutado	nt	ATGAACACATGGCCTGAAAACTCTCTTTGCACTTACCACCCTGCCTGCCTTGCTTTACTGCTGCAT
			ATGCATTGTCTTACGTCCCTCAAGAGTTTACAAACCTGAAGGAAACACAAGAGAGCTCTTACCT
			TGAAGGATATTTTAAATGGAACATTCTCATATATAAACATATTTTCCCAACTGGATTCAGAACAA
			GAATATCTTCATCAATCTGAGGATGATAACATAGTATTTTATAATATTGAAACAAGAGAATCATA
			TATCATTTTGAGTATAGCACCATGAAAAGTGTGAATGCTACAGATTATGGTTTGTCACCTGATC
			GGCAATTTGTGTATCTAGAAAGTGATTATTCAAAGCTCTGGCGATATTCATACACAGCGACATAC
			TACATCTACGACCTTCAGAATGGGGAATTTGTAAGAGGAAACGAGCTCCCTCGTCCAATTCAGTA
			TCTATGCTGGTCGCCTGTTGGGAGTAAATTAGCATATGTATATCAAAACACAATATTTATTTGAAAC
			AAAGACCAGGAGATCCACCTTTTCAAATAACTTTTAATGGAAGAGAAAATAGAATACTTAATGGA
			ATACCAGACTGGGTTTATGAAGAGGAAATGCTTGCCACACAAAATATGCTCTTTGGTGGTCTCCAGA
			TGGAAAATTTTTGGCATATGTAGAATTTAATGATACGGATATACCAATTATTGCCTATTCTTATT
			ATGGTGATGGACAGTATCCTAGAACTATAAATATTCCATATCCAAAGGCTGGGGCTAAGAATCCG
			GTTGTTCGTGTTTTTATTATTGACACCACCTACCCTGCCTACGTGGGCCCACAGGAAGTGCCAGT
			TCCAGCAATGATAGCCTCAAGTGACTATTATTTCAGCTGGCTCACATGGGTGTCCGATGAACGAG
			TATGCTTGCAGTGGCTAAAAAGAGTGCAGAATGTCTCAGTCCTGTCTATATGTGATTCAGGGAA
			GACTGGCAGACATGGGATTGTCCAAAGACCCAGGAGCATGTAGAAGAAAGCAGAACACAGGATGGGC
			TGGTGGATTCTTTGTTTCGACACCAGCTTTTAGCCAGGATGCCATTTCTTACTACAAAATATTTA
			GCGACAAGGATGGTTACAAACATATTCACTACATCATCAAAGACACTGTGGAAAATGCTATTCAAATT
			ACAAGTGGCAAGTGGGAGGCCATATATATATTCCGCGTAACACAGGATTCACTGTTTATTCTAG
			CAATGAATTTGAAGGTTACCCTGGAAGAAGAAACATCTACAGAATTAGCATTGGAAACTCTCCTC
			CGAGCAAGAAGTGTGTTACTTGCCATCTAAGGAAAGAAAGGTGCCAATATTACACAGCAAGTTTC

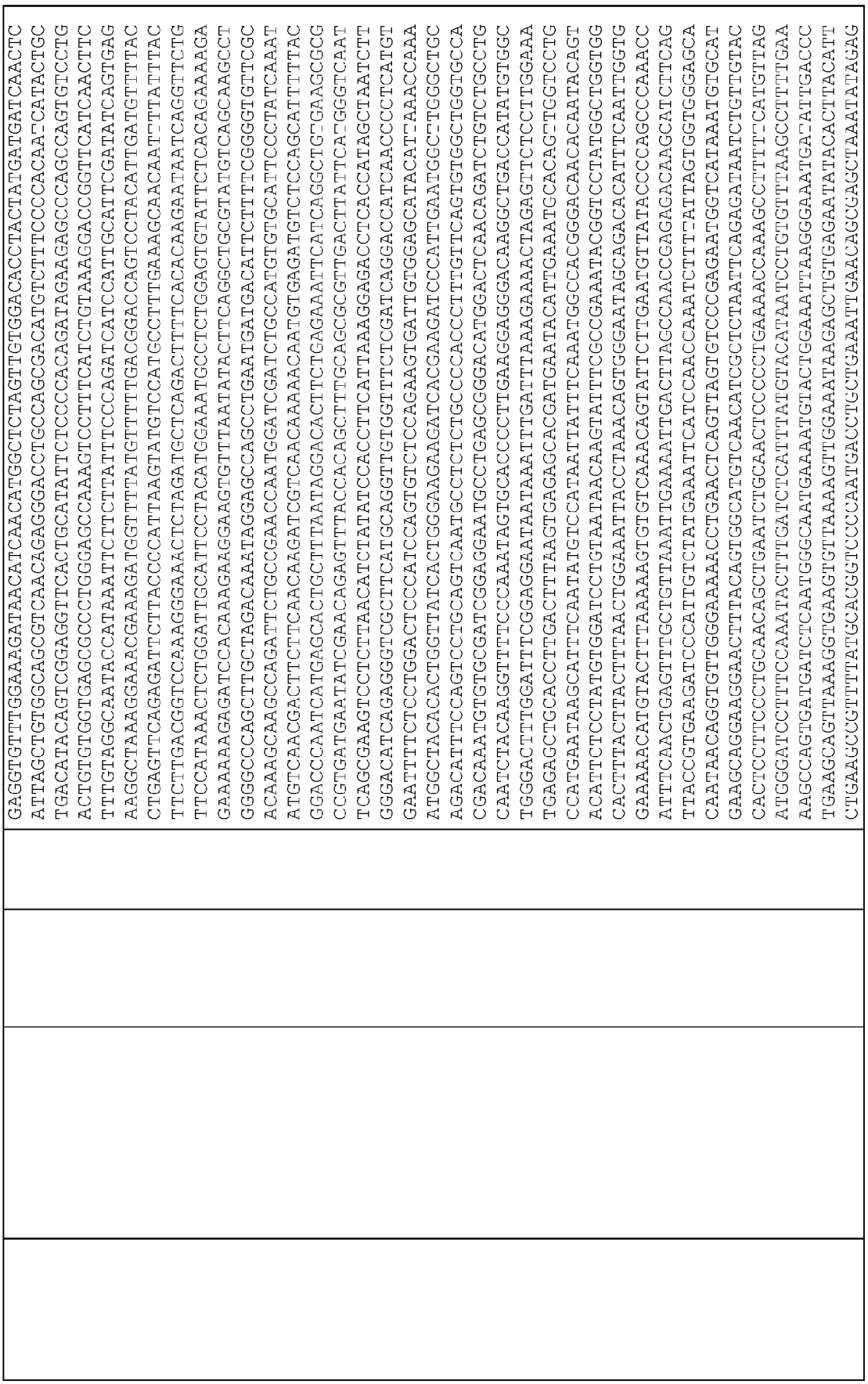
				AGCTACAAAGCCAAGTACTATGCACTCGTCTGCTATGGCCCTGGCCTCCCCATTTCCACCCTCCA TGATGGCCGCCACAGACCAAGAAATACAAGTATTAGAAGAAAACAAAGAACTGGAAAATTCTCTGA GAAATATCCAGCTGCCTAAAGTGGAGATTAAGAAGCTCAAAGACGGGGGACTGACTTCTGGTAC AAGATGATTCTGCCTCCTCAGTTTGACAGATCAAAGAAGTACCCTTTGCTAATTCAAGTGTATGG TGGTCCTTGTAGCCAGAGTGTTAAGTCTGTGTTTGCTGTTAATTGGATAACTTATCTCGCAAGTA AGGAGGGGATAGTACTTGCCCTGGTAGATGGTCGGGGCACTGCTTTCCAAGGTGACAAATTCCTG CATGCCGTGTATCGAAAACTGGGTGTATATGAAGTTGAGGACCAGCTCACAGCTGTCAGAAAATT CATAGAAATGGGTTTCATTGATGAAGAAAGAATAGCCATATGGGGCTGGTCCTACGGAGGTTATG TTTCATCCCTGGCCCTTGCATCTGGAACTGGTCTTTTCAAATGTGGCATAGCAGTGGCTCCAGTC TCCAGCTGGGAATATTACGCATCTATCTACTCAGAGAGATTCATGGGCCTCCCAACAAGGACGA CAATCTCGAACACTATAAAAATTCAACTGTGATGGCAAGAGCAGAATATTTCAGAAATGTAGACT ATCTTCTCATCCACGGAACAGCAGATGATAATGTGCACTTTCAGAACTCAGCACAGATTGCTAAA GCTTTGGTTAATGCACAAGTGGATTTCCAGGCGATGTGGTACTCTGACCAGAACCATGGTATATC ATCTGGGCGCTCCCAGAATCATTTATATACCCACATGACGCACTTCCTCAAGCAATGCTTTTCTT TATCAGACGATTACAAGGACGACGATGACAAGTAG
375.	antígeno de FAPα murino mutado	artificial	aa	MKTWLKTVFGVTTLAALALVVICIVLRPSRVYKPEGNTKRALTLKDILNGTFSYKTVFPNWISEQ EYLHQSEDDNIVFYNIETRESYIILSNSTMKSVNATDYGLSPDRQFVYLESDYSKLWRYSYTATY YIYDLQNGEFVRGNELPRPIQYLCWSPVGSKLAYVYQNNIYLKQRPGDPPFQITFNGRENRIFNG IPDWVYEEEMLATKYALWWSPDGKFLAYVEFNDTDIPIIAYSYYGDGQYPRTINIPYPKAGAKNP VVRVFIIDTTYPAYVGPQEVPVPAMIASSDYYFSWLTWVSDERVCLQWLKRVQNVSVLSICDFRE DWQTWDCPKTQEHVEESRTGWAGGFFVSTPAFSQDAISYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQI TSGKWEAIYIFRVTQDSLFYSSNEFEGYPGRRNIYRISIGNSPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASF SYKAKYYALVCYGPGLPISTLHDGRTDQEIQVLEENKELENSLRNIQLPKVEIKKLKDGGLTFWY KMILPPQFDRSKKYPLLIQVYGGPCSQSVKSVFAVNWITYLASKEGIVIALVDGRGTAFQGDKFL HAVYRKLGVYEVEDQLTAVRKFIEMGFIDEERIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAVAPV SSWEYYASIYSERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAK ALVNAQVDFQAMWYSDQNHGISSGRSQNHLYTHMTHFLKQCFSLSDDYKDDDDK
376.	cebador directo de FAPα de macaco	artificial	nt	CAGCTTCCAACTACAAAGACAGAC
377.	cebador inverso de FAPα de macaco	artificial	nt	TTTCCTCTTCATAAACCCAGTCTGG
378.	cebador directo de FAPα de macaco	artificial	nt	TTGAAACAAAGACCAGGAGATCCACC
379.	cebador inverso de FAPα de macaco	artificial	nt	AGATGGCAAGTAACACACTTCTTGC
380.	cebador directo	artificial	nt	GAAGAAACATCTACAGAATTAGCATTGG

	de FAPα de macaco			
381.	cebador inverso de FAPα de macaco	artificial	nt	CACATTTGAAAAGACCAGTTCCAGATGC
382.	cebador directo de FAPα de macaco	artificial	nt	AGATTACAGCTGTCAGAAAATTCATAGAAATGG
383.	cebador inverso de FAPα de macaco	artificial	nt	ATATAAGGTTTTCAGATTCTGATACAGGC
384.	FAPα de macaco	artificial	nt	ATGAAGACTTGGGTAAAAATCGTATTTGGAGTTGCCACCTCTGCTGTGCTTGCCTTATTGGTGAT GTGCATTGTCTTACGCCCTCCAAGAGTTCATAACTCTGAAGAAAATACAATGAGAGCACTCACAC TGAAGGATATTTTAAATGGGACATTTTCTTATAAACATTTTTTCCAAACTGGATTTCAGGACAA GAATATCTTCATCAATCTGCAGATAACAATATAGTACTTTATAATATTGAAACAGGACAATCATA TACCATTTTGAGTAACAGAACCATGAAAAGTGTGAATGCTTCAAATTATGGCTTATCACCTGATC GGCAATTTGTATATCTAGAAAGTGATTATTCAAGCTTTGGAGATACTCTTACACAGCAACATAT TACATCTATGACCTTAGCAATGGAGAATTTGTAAGAGGAAATGAGCTTCCTCGTCCAATTCAGTA TTTATGCTGGTCGCCTGTTGGGAGTAAATTAGCATATGTCTATCAAAACAATATCTATTTGAAAC AAAGACCAGGAGATCCACCTTTTCAAATAACATTTAATGGAAGAGAAAATAAAATACTTAATGGA ATCCCAGACTGGGTTTATGAAGAGGAAATGCTTGCTACAAAATATGCTCTCTGGTGGTCTCCTAA TGGAAAATTTTTGGCATATGCGGAATTTAATGATACAGATATACCAGTTATTGCCTATTCCTATT ATGGCGATGAACAATATCCCAGAACAATAAATATTCCATACCCAAAGGCYGGAGCTAAGAATCCT TTTGTTCGGATATTTATTATCGATACCACTTACCCTGCGTATGTAGGTCCCCAGGAAGTGCCTGT TCCAGCAATGATAGCCTCAAGTGATTATTATTTCAGTTGGCTCACGTGGGTTACTGATGAACGAG TATGTTTGCAGTGGCTAAAAAGAGTCCAGAATGTTTCGGTCTTGTCTATATGTGATCTTCAGGGAA GACTGGCAGACATGGGATTGTCCCAAAGACCCAGGAGCATATAGAAGAAAGCAGAACTGGATGGGC TGGTGGATTCTTTGTTTCAACACCAGTTTTCAGCTATGATGCCATTTCATACTACAAAATATTTA GTGACAAGGATGGCTACAAACATATTCACTATATCAAAGACACTGTGGAAAATGCTATTCAAATT ACAAGTGGCAAGTGGGAGGCCATAAATATATTCAGAGTAACACAGGATTCACTGTTCTATTCTAG CAATGAATTTCAAGATTACCCTCCAACAACAAACATCTACACAATTAGCATTCCAAGCTATCCTC CAAGCAAGAAGTGTGTTACTTGCCATCTAAGGAAAGAAAGGTGCCCATATTACACAGCAAGTTTC AGCGACTACGCCAAGTACTATGCACTTGTCTGCTATGGCCCAGGCATCCCCATTTCCACCCTTCA TGACGGACGCACTGATCAAGAAATTAAAATCCTGGAAGAAAACAAGGAATTGGAAAATGCTTTGA AAAATATCCAGCTGCCTAAAGAGGAAATTAAGAAACTTGAAGTAGATGAAATTACTCTTATGGTAC AAGATGATTCTTCCTCCTCAATTTGACAGATCAAAGAAGTATCCCTTGCTAATTCAAGTGTATGG TGGTCCCTGCAGTCAGAGTGTRAGGTCTGTATTTGCTGTTAATTGGATATCKTATCCTGCAAGTA AGGAAGGGATGGTCATTGCCTTGGTGGATGGTCGAGGAACAGCTTTCCAAGGTGACAAACTCCTG TATGCAGTGTATCGAAAGCTGGGTGTTTATGAAGTTGAAGACCAGATTACAGCTGTCAGAAAATT CATAGAAATGGGTTTCATTGATGAAAAAAGAATAGCCATATGGGGCTGGTCCTATGGAGGATAYG

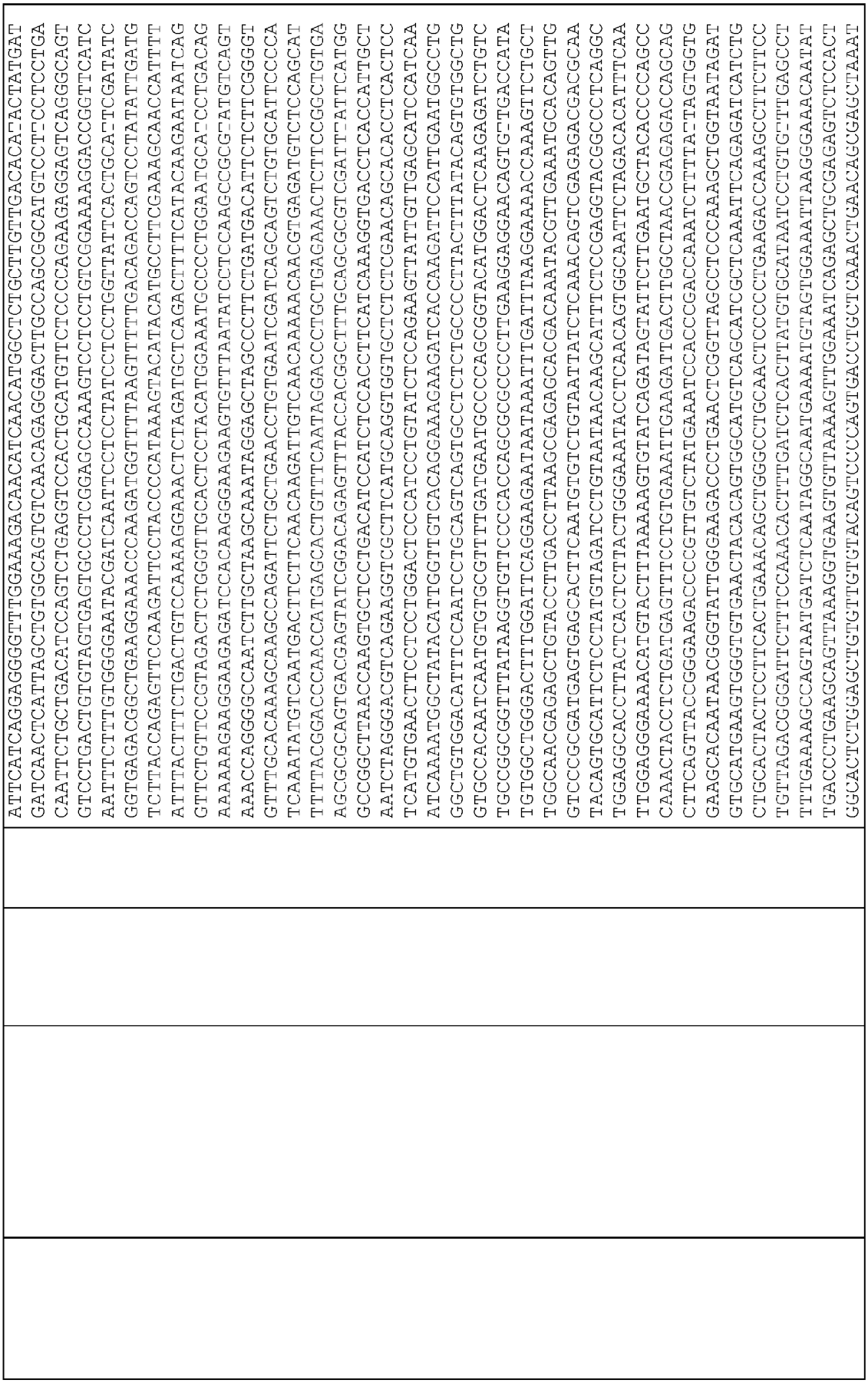
			TTTCATCACTGGCCCTTGCATCTGGAACTGGTCTTTTCAAATGTGGATAGCAGTGGCTCCAGTC TCCAGCTGGGAATATTACGCGTCTGTCTACACAGAAAGATTCATGGGTCTTCCCACAAAGGATGA TAATCTTGAGCACTACAAAAATTCAACTGTGATGGCAAGAGCAGAATATTTCAGAAATGTAGACT ATCTTCTCATCCACGGAACAGCAGATGATAATGTGCACTTTCAAAACTCAGCACACAGATTGCTAAA GCTCTGGTTAATGCACACAAGTGGATTTCCAGGCAATGTGGTACTCTGACCAGAACCACGGCTTATC CGGCCTGTCCACGAACCACTTATACACCCACATGACCCACTTTCTAAAGCAGTGTTTCTTTGT CGGACTAA
385.	FAPα de macaco	artificial	aa	MKTWVKIVFGVATSAVLALLVMCIVLRPPRVHNSEENTMRALTLKDILNGTFSYKTFFPNWISGQ EYLHQSADNNIVLYNIETGQSYTILSNRTMKSVNASNYGLSPDRQFVYLESDYSKLWRYSYTATY YIYDLSNGEFVRGNELPRPIQYLCWSPVGSKLAYVYQNNIYLKQRPGDPPFQITFNGRENKIFNG IPDWVYEEEMLATKYALWWSPNGKFLAYAEFNDTDIPVIAYSYYGDEQYPRTINIPYPKAGAKNP FVRIFIIDTTYPAYVGPQEVPVPAMIASSDYYFSWLTWVTDERVCLQWLKRVQNVSVLSICDFRE DWQTWDCPKTQEHIEESRTGWAGGFFVSTPVFSYDAISYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQI TSGKWEAINIFRVTQDSLFYSSNEFEDYPGRRNIYRISIGSYPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASF SDYAKYYALVCYGPGIPISTLHDGRTDQEIKILEENKELENALKNIQLPKEEIKKLEVDEITLWY KMILPPQFDRSKKYPLLIQVYGGPCSQSVRSVFAVNWISYLASKEGMVIALVDGRGTAFQGDKLL YAVYRKLGVYEVEDQITAVRKFIEMGFIDEKRIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAVAPV SSWEYYASVYTERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAK ALVNAQVDFQAMWYSDQNHGLSGLSTNHLYTHMTHFLKQCFSLSD
386.	constructo de C-MET humano	artificial	nt	ATGAAGGCCCCCGCTGTGCTTGCACCTGGCATCCTCGTGCTCCTGTTTACCTTGGTGCAGAGGAG CAATGGGGAGTGTAAAGAGGCACTAGCAAAGTCCGAGATGAATGTGAATATGAAGTATCAGCTTC CCAACTTCACCGCGGAAACACCCATCCAGAATGTCATTCTACATGAGCATCACATCATTCCTTGGT GCCACTAACTACATTTATGTTTTAAATGAGGAAGACCTTCAGAAGGTTGCTGAGTACAAGACTGG GCCTGTGCTGGAACACCCAGATTGTTTCCCATGTCAGGACTGCAGCAGCAAAGCCAATTTATCAG GAGGTGTTTGGAAAGATAACATCAACATGGCTCTAGTTGTGGACACCTACTATGATGATCAACTC ATTAGCTGTGGCAGCGTCAACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGTCTTTCCCCACAACCATACTGC TGACATACAGTCGGAGGTTCACTGCATATTCTCCCCACAGATAGAAGAGCCCAGCCAGTGTCCTG ACTGTGTGGTGAGCGCCCTGGGAGCCAAAGTCCTTTCATCTGTAAAGGACCGGTTCATCAACTTC TTTGTAGGCAATACCATAAATTCTTCTTATTTCCCAGATCATCCATTGCATTCGATATCAGTGAG AAGGCTAAAGGAAACGAAAGATGGTTTTATGTTTTGACGGACCAGTCCTACATTGATGTTTTAC CTGAGTTCAGAGATTCTTACCCCATTAAGTATGTCCATGCCTTTGAAAGCAACAATTTATTAC TTCTTGACGGTCCAAAGGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCACACAAGAATAATCAGGTTCTG TTCCATAAACTCTGGATTGCATTCCTACATGGAAATGCCTCTGGAGTGTATTCTCACAGAAAAGA GAAAAAAGAGATCCACAAAGAAGGAAGTGTTTAATATACTTCAGGCTGCGTATGTCAGCAAGCCT GGGGCCCAGCTTGCTAGACAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTCTTTTCGGGGTGTTCGC ACAAAGCAAGCCAGATTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCCATGTGTGCATTCCCTATCAAAT ATGTCAACGACTTCTTCAACAAGATCGTCAACAAAAACAATGTGAGATGTCTCCAGCATTTTTAC

GGACCCAATCATGAGCACTGCTTTAATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCTGTGAAGCGCG
CCGTGATGAATATCGAACAGAGTTTACCACAGCTTTGCAGCGCGTTGACTTATTCATGGGTCAAT
TCAGCGAAGTCCTCTTAACATCTATATCCACCTTCATTAAAGGAGACCTCACCATAGCTAATCTT
GGGACATCAGAGGGTCGCTTCATGCAGGTTGTGGTTTCTCGATCAGGACCATCAACCCCTCATGT
GAATTTTCTCCTGGACTCCCATCCAGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAGCATACATCATAACCAAA
ATGGCTACACACTGGTTATCACTGGGAAGAAGATCACGAAGATCCCATTGAATGGCTTGGGCTGC
AGACATTTCCAGTCCTGCAGTCAATGCCTCTCTGCCCCACCCTTTGTTCAGTGTGGCTGGTGCCA
CGACAAATGTGTGCGATCGGAGGAATGCCTGAGCGGGACATGGACTCAACAGATCTGTCTGCCTG
CAATCTACAAGGTTTCCCAAATAGTGCACCCCTTGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATATGTGGC
TGGGACTTTGGATTCGGAGGAATAATAAATTTGATTTAAAGAAAACTAGAGTTCTCCTTGGAAA
TGAGAGCTGCACCTTGACTTTAAGTGAGAGCACGATGAATACATTGAAATGCCACAGTTGGTCCTG
CCATGAATAAGCATTTCAATATGTCCATAATTATTTCAAATGGCCACGGGACAACACAATACAGT
ACATTCTCCTATGTGGATCCTGTAATAACAAGTATTTCGCCGAAATACGGTCCTATGGCTGGTGG
CACTTTACTTACTTTAACTGGAAATTACCTAAACAGTGGGAATAGCAGACACATTTCAATTGGTG
GAAAACATGTACTTTAAAAGTGTGTCAAACAGTATTCTTGAATGTTATACCCCAGCCCAAACC
ATTTCAACTGAGTTTGCTGTTAAATTGAAAATTGACTTAGCCAACCGAGAGACAAGCATCTTCAG
TTACCGTGAAGATCCCCATTGTCTATGAAATTCATCCAACCAAATCTTTTATTAGTGGTGGGAGCA
CAATAACAGGTGTTGGGAAAAACCTGAACTCAGTTAGTGTCCCGAGAATGGTCATAAATGTGCAT
GAAGCAGGAAGGAACTTTACAGTGGCATGTCAACATCGCTCTAATTCAGAGATAATCTGTTGTAC
CACTCCTTCCCTGCAACAGCTGAATCTGCAACTCCCCCTGAAAACCAAAGCCTTTT-CATGTTAG
ATGGGATCCTTTCCAAATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGTGTTTAAGCCTTTTGAA
AAGCCAGTGATGATCTCAATGGGCAATGAAAATGTACTGGAAATTAAGGGAAATGAT-ATTGACCC
TGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATAAGAGCTGTGAGAATATACACTTACATT
CTGAAGCCGTTTTATGCACGGTCCCCCAATGACCTGCTGAAATTGAACAGCGAGCTAAATATAGAG
TGGAAGCAAGCAATTTCTTCAACCGTCCTTGGAAAAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAATTTCAC
AGGATTGATTGCTGGTGTTGTCTCAATATCAACAGCACTGTTATTACTACTTGGGT-TTTCCTGT
GGCTGAAAAAGAGAAAGCAAATTAAAGATCTGGGCAGTGAATTAGTTCGCTACGATGCAAGAGTA
CACACTCCTCATTTGGATAGGCTTGTAAGTGCCCCGAAGTGTAAGCCCAACTACAGAAATGGTTTC
AAATGAATCTGTAGACTACCGAGCTACTTTTCCAGAAGATCAGTTTCCTAATTCATCTCAGAACG
GTTCATGCCGACAAGTGCAGTATCCTCTGACAGACATGTCCCCCATCCTAACTAGTGGGGACTCT
GATATATCCAGTCCATTACTGCAAAATACTGTCCACATTGACCTCAGTGCTCTAAAT-CCAGAGCT
GGTCCAGGCAGTGCAGCATGTAGTGATTGGGCCCAGTAGCCTGATTGTGCATTTCAATGAAGTCA
TAGGAAGAGGGCATTTTGGTTGTGTATATCATGGGACTTTGTTGGACAATGATGGCAAGAAAATT
CACTGTGCTGTGAAATCCTTGAACAGAATCACTGACATAGGAGAAGTTTCCCAATT-CTGACCGA
GGGAATCATCATGAAAGATTTTAGTCATCCCAATGTCCTCTCGCTCCTGGGAATCTGCCTGCGAA
GTGAAGGGTCTCCGCTGGTGGTCCTACCATACATGAAACATGGAGATCTTCGAAAT-TCATTCGA
AATGAGACTCATAATCCAACTGTAAAAGATCTTATTGGCTTTGGTCTTCAAGTAGCCAAAGGCAT

				GAAATATCTTGCAAGCAAAAAGTTGTCCACAGAGACTTGGCTGCAAGAAACTGTATGCTGGATG AAAAATTCACAGTCAAGGTTGCTGATTTTGGTCTTGCCAGAGACATGTATGATAAAGAATACTAT AGTGTACACAACAAAACAGGTGCAAAGCTGCCAGTGAAGTGGATGGCTTTGGAAAGCTCTGCAAAC TCAAAAGTTTACCACCAAGTCAGATGTGTGGTCCTTTGGCGTGCTCCTCTGGGAGCTGATGACAA GAGGAGCCCCCACCTTATCCTGACGTAAACACCTTTGATATAACTGTTTACTGTTGCAAGGGAGA AGACTCCTACAACCCGAATACTGCCCAGACCCCTTATATGAAGTAATGCTAAAATGCTGGCACCC TAAAGCCGAAATGCGCCCATCCTTTCTGAACTGGTGTCCCGGATATCAGCGATCTCTCTACTT TCATTGGGGAGCACTATGTCCATGTGAACGCTACTTATGTGAACGTAAAATGTGTCGCTCCGTAT CCTTCTCTGTTGTCATCAGAAGATAACGCTGATGATGAGGTGGACACACGACCAGCCCTCCTTCTG GGAGACATCATAG
387.	constructo de C-MET humano	artificial	aa	MKAPAVLAPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLG ATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYDDQL ISCGSVNRGTCQRFVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINF FVGNTINSSYFPDHPLHISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNNFIY FLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKP GAQLARQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFY GPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFIKGDLTIANL GTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGLGC RHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICG WDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYS TFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQT ISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVINVH EAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPVFKPFE KPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIE WKQAISSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVVSISTALLLLLGFFLWLKKRKQIKDLGSELVRYDARV HTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPILTSGDS DISSPLLQNTVHIDLSALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKI HCAVKSLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIR NETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKEYY SVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQGR RLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPY PSLLSSEDNADDEVDTRPASFWETS
388.	proteína de fusión soluble de C-MET h y Fc de IgG1 m	artificial	nt	ATGAAGGCCCCCGCTGTGCTTGCACCTGGCATCCTCGTGCTCCTGTTTACCTTGGTGCAGAGGAG CAATGGGGAGTGTAAAGAGGCACTAGCAAAGTCCGAGATGAATGTGAATATGAAGTATCAGCTTC CCAACTTCACCGCGGAAACACCCATCCAGAATGTCATTCTACATGAGCATCACATTTCCTTGGT GCCACTAACTACATTTATGTTTTAAATGAGGAAGACCTTCAGAAGGTTGCTGAGTACAAGACTGG GCCTGTGCTGGAACACCCAGATTGTTTCCCATGTCAGGACTGCAGCCAAAGCCAATTTATCAG


GAGGTGTTTGGAAAGATAACATCAACATGGCTCTAGTTGTGGACACCTACTATGATGATCAACTC
ATTAGCTGTGGCAGCGTCAACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGTCTTTCCCCACAA-CATACTGC
TGACATACAGTCGGAGGTTCACTGCATATTCTCCCCACACAGATAGAAGAGGCCCAGCCAGTGTCCTG
ACTGTGTGGTGAGCGCCCTGGGAGCCAAAGTCCTTTCATCTGTAAAGGACCGGTTCATCAACTTC
TTTGTAGGCAATACCATAAATTCTTCTTATTTCCCAGATCATCCATTGCATTCGATATCAGTGAG
AAGGCTAAAGGAAACGAAAGATGGTTTTATGTTTTTGACGGACCAGTCCTACATTGATGTTTTAC
CTGAGTTCAGAGATTCTTACCCCATTAAGTATGTCCATGCCTTTGAAAGCAACAAT-TTATTTAC
TTCTTGACGGTCCCAAAGGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCACACAAGAATAATCAGGTTCTG
TTCCATAAACTCTGGATTGCATTCCTACATGGAAATGCCTCTGGAGTGTATTCTCACAGAAAAGA
GAAAAAAGAGATCCACACAAAGAAGGAAGTGTTTAATATACTTCAGGCTGCGTATGTCAGCAAGCCT
GGGGCCCAGCTTGCTAGACAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTCTTTTCGGGGTGTTCGC
ACAAAGCAAGCCAGATTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCCATGTGTGCATTCCCTATCAAAT
ATGTCAACGACTTCTTCAACAAGATCGTCAACACAAAACAATGTGAGATGTCTCCAGCATTTTTAC
GGACCCAATCATGAGCACTGCTTTAATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCTG-GAAGCGCG
CCGTGATGAATATCGAACAGAGTTTACCACAGCTTTGCAGCGCGTTGACTTATTCA-GGGTCAAT
TCAGCGAAGTCCTCTTAACATCTATATCCACCTTCATTAAAGGAGACCTCACCATAGCTAATCTT
GGGACATCAGAGGGTCGCTTCATGCAGGTTGTGGTTTCTCGATCAGGACCATCAACCCCTCATGT
GAATTTTCTCCTGGACTCCCATCCAGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAGCATACAT-AAACCAAA
ATGGCTACACACTGGTTATCACTGGGAAGAAGATCACGAAGATCCCATTGAATGGC-TGGGCTGC
AGACATTTCCAGTCCTGCAGTCAATGCCTCTCTGCCCCACCCTTGTTCAGTGTGGCTGGTGCCA
CGACAAATGTGTGCGATCGGAGGAATGCCTGAGCGGGACATGGACTCAACAGATCTGTCTGCCTG
CAATCTACAAGGTTTTCCCAAATAGTGCACCCCTTGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATATGTGGC
TGGGACTTTGGATTTCGGAGGAATATAAATTTGATTTAAAGAAAACTAGAGTTCTCCTTGGAAA
TGAGAGCTGCACCTTGACTTTAAGTGAGAGCACGATGAATACATTGAAATGCCACAG-TGGTCCTG
CCATGAATAAGCATTTCAATATGTCCATAATTATTTCAAATGGCCACGGGACAACACAATACAGT
ACATTCTCCTATGTGGATCCTGTAATAACAAGTATTTCGCCGAAATACGGTCCTATGGCTGGTGG
CACTTTACTTACTTTAACTGGAAATTACCTAAACAGTGGGAATAGCAGACACATTTCAATTGGTG
GAAAAACATGTACTTTAAAAAGTGTGTCAAACAGTATTCTTGAATGTTATACCCCAGCCCAAACC
ATTTCAACTGAGTTTGCTGTTAAATTGAAAATTGACTTAGCCAACCGAGAGACAAGCATCTTCAG
TTACCGTGAAGATCCCCATTGTCTATGAAATTCATCCAACCAAATCTTT-ATTAGTGGTGGGAGCA
CAATAACAGGTGTTGGGAAAAACCTGAACTCAGTTAGTGTCCCGAGAATGGTCATAAATGTGCAT
GAAGCAGGAAGGAACTTTACAGTGGCATGTCAACATCGCTCTAATTCAGAGATAATCTGTTGTAC
CACTCCTTCCCTGCAACAGCTGAATCTGCAACTCCCCCTGAAAAACCAAAGCCTTTTT-CATGTTAG
ATGGGATCCTTTCCAAATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGTGTTTAAGCCTTTTTGAA
AAGCCAGTGATGATCTCAATGGGCAATGAAAATGTACTGGAAATTAAGGGAAATGA-AITGACCC
TGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATAAGAGCTGTGAGAAATATACACTTACATT
CTGAAGCCGTTTTATGCACGGTCCCCAATGACCTGCTGAAATTGAACAGCGAGCTAAATATAGAG

				TGGAAGCAAGCAATTTCTTCAACCGTCCTTGGAAAAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAATTTCAC ATCCGGAGGTGGTGGATCCGTGCCCAGGGATTGTGGTTGTAAGCCTTGCATATGTACAGTCCCAG AAGTATCATCTGTCTTCATCTTCCCCCCAAAGCCCAAGGATGTGCTCACCATTACTCTGACTCCT AAGGTCACGTGTGTTGTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAGGTCCAGTTCAGCTGGTTGT AGATGATGTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGAAACCCCGGGAGGAGCAGATCAACAGCACTTCC GTTCAGTCAGTGAACTTCCCATCATGCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAGG GTCAACAGTGCAGCTTTCCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGCAGACCGAA GGCTCCACAGGTGTACACCATTCCACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGATAAAGTCAGTCTGA CCTGCATGATAACAAACTTCTTCCCTGAAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGGAATGGGCAGCCA GCGGAGAACTACAAGAACACTCAGCCCATCATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTCTACAGCAA GCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATACTTTCACCTGCTCTGTGTGTACATGAGG GCCTGCACAACCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCCCACTCTCCTGGTAAATCCGGGCATCATCAC CATCATCATTGA
389.	proteína de fusión soluble de C-MET h y Fc de IgG1 m	artificial	aa	MKAPAVLAPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLG ATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYDDQL ISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINF FVGNTINSSYFPDHPLHISISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNNFIY FLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKP GAQLARQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFY GPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFIKGDLTIANL GTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGLGC RHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICG WDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYS TFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQT ISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVINVH EAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPVFKPFE KPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIE WKQAISSTVLGKVIVQPDQNFTGGGGSVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTP KVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTKPREEQINSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCR VNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITNFFPEDITVEWQWNGQP AENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGKSGHHH HHH
390.	constructo de C-MET murino	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATTACAA GGACGACGATGACAAGGAGTGCAAGGAGGCCCTAGTGAAGTCTGAGATGAACGTGAACATGAAGT ATCAGCTCCCCAACTTCACGGCAGAAACCCCCATCCAGAATGTCGTCCTACACGGCCATCATATT TATCTCGGAGCCACAAACTACATTTATGTTTAAATGACAAGACCTTCAGAAGGTATCCGAGTT CAAGACCGGGCCCCGTGTTGGAACACCCAGATTGTTTACCTTGTCGGGACTGCAGCAGCAAAGCCA


ATTCATCAGGAGGGGTTTGGAAAGACAACATCAACATGGCTCTGCTTGTTGACACATACTATGAT
GATCAACTCATTAGCTGTGGCAGTGTCAACAGAGGGACTTGCCAGCGGCATGTCCTTCCTCCTGA
CAATTCTGCTGACATCCAGTCTGAGGTCCACTGCATGTTCTCCCCAGAAGAGGAGTCAGGGCAGT
GTCCTGACTGTGTAGTGAGTGCCCTCGGAGCCAAAGTCCTCCTGTCGTCGAAAAGGACCGGTTCATC
AATTTCTTTGTGGGGAATACGATCAATTCCTCCTATCCTCCTGGTTATTCACTGCATCGATATC
GGTGAGACGGCTGAAGGAAACCCAAGATGGTTTTTAAGTTTTTGACAGACCAGTCCTATATTGATG
TCTTACCAGAGTTCCAAGATTCCTACCCCATAAAGTACATACATGCCTTCGAAAGCAACCATTTT
ATTTACTTTCTGACTGTCCAAAGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCATACAAGAATAATCAG
GTTCTGTTCCGTAGACTCTGGGTTGCACTCCTTACATGGAAATGCCCCCTGGAATGCACTCCTGACAG
AAAAAAGAAGGAAGAGATCCACACAAGGGAAGAAGTGTTTAATATCCTCCAAGCCGCGCGTATGTCAGT
AAACCAGGGGCCAATCTTGCTAAGCAAATAGGAGCTAGCCCTTCTGATGACATTCTCTTCGGGGT
GTTTGCACAAAGCAAGCCAGATTCTGCTGAACCTGTGAATCGATCAGCAGTCTGTGCATTCCCCCA
TCAAATATGTCAATGACTTCTTCAACAAGATTGTCAACAAAAACAACGTGAGATGTCTCCAGCAT
TTTTACGGACCCAACCATGAGCACTGTTTCAATAGGACCCTGCTGAGAAACTCTTCCGGCTGTGA
AGCGCGCAGTGACGAGTATCGGACAGAGTTTACCACGGCTTTGCAGCGCGTCGATTTATTCATGG
GCCGGCTTAACCAAGTGCTCCTGACATCCATCTCCACCTTCATCAAAGGTGACCTCACCATTGCT
AATCTAGGGACGTCAGAAGGTCGCTTCATGCAGGTGGTGCTCTCTCGAACAGCACACCTCACTCC
TCATGTGAACTTCCTCCTCCTGGACTCCCCATCCTGTATCTCCAGAAGTTATTGTTGAGCATCCATCAA
ATCAAAATGGCTATACATTGGTTGTCACAGGAAAGAAGATCACCAAGATTCCCATTGAATGGCCTG
GGCTGTGGACATTTCCAATCCTGCAGTCAGTGCCTCTCTGCCCCTTACTTTATACAGTGTGGCTG
GTGCCACAATCAATGTGTGCGTTTTGATGAATGCCCCAGCGGTACATGGACTCAAGAGATCTGTC
TGCCGGCGGTTTATAAGGTGTTCCCCACCAGCGCGCCCCCTTGAAGGAGGAACAGTGTTGACCATA
TGTGGCTGGGACTTTGGATTCAGGAAGAATAATAAATTTGATTTAAGGAAAACCAAAGTTCTGCT
TGGCAACGAGAGCTGTACCTTGACCTTAAGCCAGAGCACGACAAATACGTTGAAATGCACAGTTG
GTCCCGCGATGAGTGAGCACTTTCAATGTGTCTGTAATTATCTCAAACAGTCGAGAGACGACGCAA
TACAGTGCATTCTCCTATGTAGATCCTGTAATAACAAGCATTTCTCCGAGGTACGGCCCTCAGGC
TGGAGGCACCTTACTCACTCTTACTGGGAAATACCTCAACAGTGGCAATTCTAGACACATTTCAA
TTGGAGGGAAAACATGTACTTTAAAAAGTGTATCAGATAGTATTCTTGAATGCTACACCCCAGCC
CAAACTACCTCTGATGAGTTTCCTGTGAAATTGAAGATTGACTTGGCTAACCGAGAGACCAGCAG
CTTCAGTTACCGGGAAGACCCCGTTGTCTATGAAATCCACCCGACCAAATCTTTTACTAGTGGTG
GAAGCACAATAACGGGTATTGGGAAGACCCTGAACTCGGTTAGCCTCCCAAAGCTGGTAATAGAT
GTGCATGAAGTGGGTGTGAACTACACAGTGGCATGTCAGCATCGCTCAAATTCAGAGATCATCTG
CTGCACTACTCCTTCACTGAAACAGCTGGGCCTGCAACTCCCCCTGAAGACCAAAGCCTTCTTCC
TGTTAGACGGGATTCTTTCCAAACACTTTGATCTCACTTATGTGCATAATCCTGTGTTGAGCCT
TTTGAAAAGCCAGTAATGATCTCAATAGGCAATGAAAATGTAGTGGAAATTAAGGGAAACAATAT
TGACCCTGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATCAGAGCTGCGAGAGTCTCCACT
GGCACTCTGGAGCTGTGTTGTGTACAGTCCCCAGTGACCTGCTCAAACTGAACAGCGAGCTAAAT

			ATAGAGTGGAAGCAAGCAGTCTCTTCAACTGTTCTTGGAAAAGTGATCGTTCAACCGGATCAGAA
			TTTTGCAGGATTGATCATTGGTGCCGGTCTCAATATCAGTAGTTTTGTTATTATCCGGGCTCT
			TCCTGTGGATGAGAAAGAGAAAGCATAAAGATCTGGGCAGTGAATTAGTTCGCTATGACGCAAGA
			GTACACACTCCTCATTTGGATAGGCTTGTAAGTGCCCGAAGTGTAAGTCCAACTACAGAGATGGT
			TTCAAATGAGTCTGTAGACTACAGAGCTACTTTTCCAGAAGACCAGTTTCCCAACTCCTCTCAGA
			ATGGAGCATGCAGACAAGTGCAATACCCTCTGACAGACCTGTCCCCTATCCTGACAAGTGGAGAC
			TCTGATATATCCAGCCCATTACTACAAAATACTGTTCACATTGACCTCAGTGCTCTAAATCCAGA
			GCTGGTCCAAGCAGTTCAGCACGTAGTGATTGGACCCAGCAGCCTGATTGTGCATTCAATGAAG
			TCATAGGAAGAGGGCATTTTGGCTGTGTCTATCATGGGACTTTGCTGGACAATGACGGAAAGAAA
			ATTCACTGTGCTGTGAAATCCTTAAATAGAATCACAGATATAGAAGAGGTCTCCCAGTTTCTGAC
			TGAGGGAATCATCATGAAAGACTTCAGCCATCCCAATGTTCTCTCACTCTTGGGAACTGCCTGA
			GGAGTGAAGGGTCTCCTCTGGTGGTCCTGCCCTATATGAAGCATGGAGATCTGCGAAATTTCATT
			CGAAACGAGACTCATAATCCAACTGTGAAAGATCTTATAGGATTTGGCCTTCAAGTAGCCAAAGG
			CATGAAATATCTTGCCAGCAAAAAGTTTGTCCACAGAGACTTAGCTGCAAGAAACTGCATGTTGG
			ATGAAAAATTCACTGTCAAGGTTGCTGATTTCGGTCTTGCCAGAGACATGTACGATAAAGAGTAC
			TATAGTGTCCACAACAAGACGGGTGCCAAGCTACCAGTAAAGTGGATGGCTTTAGAGAGTCTGCA
			AACGCAGAAGTTCACCACCAAGTCAGATGTGTGGTCCTTTGGTGTGCTCCTCTGGGAGCTCATGA
			CGAGAGGAGCCCCTCCTTATCCCGACGTGAACACATTTGATATCACTATCTACCTGTTGCAAGGC
			AGAAGACTCTTGCAACCAGAATACTGTCCAGACGCCTTGTACGAAGTGATGCTAAAATGCCTGGCA
			CCCCAAAGCGGAAATGCGCCCGTCCTTTTCCGAACTGGTCTCCAGGATATCCTCAATCTTCTCCA
			CGTTCATTGGGGAACACTACGTCCACGTGAACGCTACTTATGTGAATGTAAAATGTGTTGCTCCA
			TATCCTTCTCTGTTGCCATCCCAAGACAACATTGATGGCGAGGGGAACACATGA
391.	constructo de C-MET murino	artificial	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKECKEALVKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVVLHGHHI
			YLGATNYIYVLNDKDLQKVSEFKTGPVLEHPDCLPCRDCSSKANSSGGVWKDNINMALLVDTYYD
			DQLISCGSVNRGTCQRHVLPPDNSADIQSEVHCMFSPEEESGQCPDCVVSALGAKVLLSEKDRFI
			NFFVGNTINSSYPPGYSLHSISVRRLKETQDGFKFLTDQSYIDVLPEFQDSYPIKYIHAFESNHF
			IYFLTVQKETLDAQTFHTRIIRFCSVDSGLHSYMEMPLECILTEKRKRKSTREEVFNILQAAYVS
			KPGANLAKQIGASPSDDILFGVFAQSKPDSAEPVNRSAVCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQH
			FYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARSDEYRTEFTTALQRVDLFMGRLNQVLLTSISTFIKGDLTIA
			NLGTSEGRFMQVVLSRTGAHLTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHPSNQNGYTLVVTGKKITKIPLNGL
			GCGHFQSCSQCLSAPYFIQCGWCHNQCVRFDECPSGTWTQEICLPAVYKVFPTSAPLEGGTVLTI
			CGWDFGFRKNNKFDLRKTKVLLGNESCTLTLSESTTNTLKCTVGPAMSEHFNVSVIISNSRETTQ
			YSAFSYVDPVITSISPRYGPQAGGTLLTLTGKYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSDSILECYTPA
			QTTSDEFPVKLKIDLANRETSSFSYREDPVVYEIHPTKSFISGGSTITGIGKTLNSVSLPKLVID
			VHEVGVNYTVACQHRSNSEIICCTTPSLKQLGLQLPLKTKAFFLLDGILSKHFDLTYVHNPVFEP
			FEKPVMISIGNENVVEIKGNNIDPEAVKGEVLKVGNQSCESLHWHSGAVLCTVPSDLLKLNSELN
			IEWKQAVSSTVLGKVIVQPDQNFAGLIIGAVSISVVVLLLSGLFLWMRKRKHKDLGSELVRYDAR

				VHTPHLDRLV3ARSV3PTTEMV3NE3VDYRATFPEDQFPN33QNGACRQVQYPLTDL3PILTSGD
				SDISSPLLQNTVHIDLSALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKK
				IHCAVKSLNRITDIEEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFI
				RNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKEY
				YSVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITIYLLQG
				RRLLQPEYCPDALYEVMLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISSIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAP
				YPSLLPSQDNIDGEGNT
392.	antígeno C-MET humano mutado	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATTACAA
				GGACGACGATGACAAGGAGTGCCAAGGAGGCCCTAGTGAAGTCTGAGATGAACGTGAACATGAAGT
				ATCAGCTCCCCAACTTCACGGCAGAAACCCCCATCCAGAATGTCGTCCTACACGGCCATCATATT
				TATCTCGGAGCCACAAACTACATTTATGTTTTAAATGACAAAGACCTTCAGAAGGTATCCGAGTT
				CAAGACCGGGCCCCGTGTTGGAACACCCAGATTGTTTACCTTGTCGGGACTGCAGCAGCAAAGCCA
				ATTCATCAGGAGGGGTTTGGAAAGACAACATCACATGGCTCTGCTTGTTGACACACTACTATGAT
				GATCAACTCATTAGCTGTGGCAGTGTCAACAGAGGGGACTTGCCAGCGGCATGTCCTCCTCCTGA
				CAATTCTGCTGACATCCAGTCTGAGGTCCACTGCATGTTCTCCCCAGAAGAGGAGTCAGGGCAGT
				GTCCTGACTGTGTAGTGAGTGCCCTCGGAGCCAAAGTCCTCCTGTCGGAAAAGGACCGGTTCATC
				AATTTCTTTGTGGGGAATACGATCAATTCCTCCTATCCTCCTGGTTATTCACTGCATCTCGATATC
				GGTGAGACGGCTGAAGGAAACCCAAGATGGTTTTTAAGTTTTTGACAGACCAGTCCTATATTGATG
				TCTTACCAGAGTTCCAAGATTCCTACCCCATAAAGTACATACATGCCTTCGAAAGCAACCATTTT
				ATTTACTTTCTGACTGTCCAAAAGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCATACAAGAATAATCAG
				GTTCTGTTCCGTAGACTCTGGGTTGCACTCCTACATGGAAATGCCCCTGGAATGCATCCTGACAG
				AAAAAAGAAGGAAGAGATCCACAAAGAAGGAAGTGTTTAATATACTTCAGGCTGCGTATGTCAGC
				AAGCCTGGGGCCCAGCTTGCTAGACAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTCTTTTCGGGGT
				GTTCGCACAAAGCAAGCCAGATTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCCATGTGTGCATTCCCTA
				TCAAATATGTCAACGACTTCTTCAACAAGATCGTCAACAAAAACAATGTGAGATGTCTCCAGCAT
				TTTTACGGACCCAATCATGAGCACTGCTTTAATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCTGTGA
				AGCGCGCCGTGATGAATATCGAACAGAGTTTACCACAGCTTTGCAGCGCGTTGACTTATTCATGG
				GTCAATTCAGCGAAGTCCTCTTAACATCTATATCCACCTTCATTAAGGAGACCTCACCATAGCT
				AATCTTGGGACATCAGAGGGTCGCTTCATGCAGGTTGTGGTTCTCGATCAGGACCATCAACCCC
				TCATGTGAATTTTCTCCTGGACTCCCATCCAGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAGCATACATTAA
				ACCAAAATGGCTACACACTGGTTATCACTGGGAAGAAGATCACGAAGATCCCATTGAATGGCTTG
				GGCTGCAGACATTTCCAGTCCTGCAGTCAATGCCTCTCTGCCCCACCCTTTGTTCAGTGTGGCTG
				GTGCCACGACAAATGTGTGCGATCGGAGGAATGCCTGAGCGGGACATGGACTCAACAGATCTGTC
				TGCCTGCAATCTACAAGGTTTCCCAAATAGTGCACCCCTTGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATA
				TGTGGCTGGGACTTTGGATTTCGGAGGAATAATAATTTGATTTAAAGAAAACTAGAGTTCTCCT
				TGGAAATGAGAGCTGCACCTTGACTTTAAGTGAGAGCACGATGAATACATTGAAATGCACAGTTG
				GTCCTGCCATGAATAAGCATTTCAATATGTCCATAATTATTTCAAATGGCCACGGGACAACACAA

393.	antígeno C-MET humano mutado	artificial	aa	TACAGTACATTCTCCTATGTGGATCCTGTAATAACAAGTATTTCGCCGAAATACGGTCCTATGGC TGGTGGCACTTTACTTACTTTAACTGGAAATTACCTAACAGTGGGAACTCTAGACACATTTCAA TTGGTGGAAAAACATGTACTTTAAAAAGTGTGTCAAACAGTATTCTTGAATGTTATACCCCAGCC CAAACCATTTCAACTGAGTTTGCTGTTAAATTGAAAATTGACTTAGCCAACCGAGAGACAAGCAT CTTCAGTTACCGTGAAGATCCCATTGTCTATGAAATTCATCCAACCAAATCTTTACTAGTGGTG GGAGCACAATAACAGGTGTTGGGAAAAACCTGAACTCAGTTAGTGTCCCGAGAATGGTCATAAAT GTGCATGAAGCAGGAAGGAACTTTACAGTGGCATGTCAACATCGCTCTAATTCAGATAATCTG TTGTACCACTCCTTCCCTGCAACAGCTGAATCTGCAACTCCCCCTGAAAACCAAAGCCTTTTCA TGTTAGATGGGATCCTTTCCAAATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGTGGTTTT TTTGAAAAGCCAGTGATGATCTCAATGGGCAATGAAAATGTACTGGAAATTAAGGGAAATGATAT TGACCCTGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATAAGAGCTGTGAGAATATACACT TACATTCTGAAGCCGTTTATGCACGGTCCCCAATGACCTGCTGAAATTGAACAGCGAGCTAAAT ATAGAGTGGAAGCAAGCAATTTCTTCAACCGTCCTTGGAAAAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAA TTTCACAGGATTGATTGCTGGTGTTGTCTCAATATCAACAGCACTGTTATTACTACTGGGTTT TCCTGTGGCTGAAAAAGAGAAAGCAAATTAAGATCTGGGCAGTGAATTAGTTCGCTACGATGCA AGAGTACACACTCCTCATTTGGATAGGCTTGTAAGTGCCCGAAGTGTAAGCCCAACTACAGAAAT GGTTTCAAATGAATCTGTAGACTACCGAGCTACTTTTCCAGAAGATCAGTTTCCTAATTCATCTC AGAACGGTTCATGCCGACAAGTGCAGTATCCTCTGACAGACATGTCCCCCATCCTAACTAGTGGG CACTCTGATATATCCAGTCCATTACTGCAAAATACTGTCCACATTGACCTCAGTCCTCTAAATCC AGAGCTGGTCCAGGCAGTGCAGCATGTAGTGATTGGGCCCAGTAGCCTGATTGTGCATTTCAATG AAGTCATAGGAAGAGGGCATTTTGGTTGTGTATATCATGGGACTTTGTTGGACAATGATGGCAAG AAAATTCACTGTGCTGTGAAATCCTTGAACAGAATCACTGACATAGGAGAAGTTTCCCAATTTCT GACCGAGGGAATCATCATGAAAGATTTTAGTCATCCCAATGTCCTCTCGCTCCTGGGAATCTGCC TGCGAAGTGAAGGGTCTCCGCTGGTGGTCCTACCATACATGAAACATGGAGATCTTCGAAATTTC ATTCGAAATGAGACTCATAATCCAACTGTAAAGATCTTATTGGCTTTGGTCTTCAAGTAGCCAA AGGCATGAAATATCTTGCAAGCAAAAAGTTTGTCCACAGAGACTTGGCTGCAAGAAACTGTATGC TGGATGAAAAATTCACAGTCAAGGTTGCTGATTTTGGTCTTGCCAGAGACATGTATGATAAAGAA TACTATAGTGTACACAACAAACAGGTGCAAAGCTGCCAGTGAAGTGGATGGCTTTGGAAAGTCT GCAAACTCAAAAGTTTACCACCAAGTCAGATGTGTGGTCCTTTGGCGTCGTCCTCTGGGAGCTGA TGACAAGAGGAGCCCCCACCTTATCCTGACGTAAACACCTTTGATATAACTGTTTACCTGTTGCAA GGGAGAAGACTCCTACAACCCGAATACTGCCCAGACCCCTTATATGAAGTAATGCTAAAATGCTG GCACCCTAAAGCCGAAATGCGCCCATCCTTTCTGAACTGGTGTCCCGGATATCAGCGATCTTCT CTACTTTCATTGGGGAGCACTATGTCCATGTGAACGCTACTTATGTGAACGTAAACGTGTCGCT CCGTATCCTTCTCTGTTGTCATCAGAAGATAACGCTGATGATGAGGTGGACACACGACCAGCCTC CTTCTGGGAGACATCATAG MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKECKEALVKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVVLHGHHI YLGATNYIYVLNDKDLQKVSEFKTGPVLEHPDCLPCRDCSSKANSSGGVWKDNINMALLVDTYYD

				DQLISCGSVNRGTCQRHVLPPDNSADIQSEVHCMFSPEEESGQCPDCVVSALGAKVLLSEKDRFI
				NFFVGNTINSSYPPGYSLHSISVRRLKETQDGFKFLTDQSYIDVLPEFQDSYPIKYVHAFESNHF
				IYFLTVQKETLDAQTFHTRIIRFCSVDSGLHSYMEMPLECILTEKRRKRSTKKEVFNILQAAYVS
				KPGAQLARQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQH
				FYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFIKGDLTIA
				NLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGL
				GCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTI
				CGWDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQ
				YSTFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPA
				QTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVIN
				VHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPVFKP
				FEKPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELN
				IEWKQAISSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVVSISTALLLLLGFFLWLKKRKQIKDLGSELVRYDA
				RVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPILTSG
				DSDISSPLLQNTVHIDLSALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGK
				KIHCAVKSLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNF
				IRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKE
				YYSVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVVLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQ
				GRRLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVA
				PYPSLLSSEDNADDEVDTRPASFWETS
394.	antigeno C-MET murino mutado	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATTACAA
				GGACGACGATGACAAGGAGTGTAAAGAGGCACTAGCAAAGTCCGAGATGAATGTGAATATGTAAGT
				ATCAGCTTCCCAACTTCACCGCGGAAACACCCATCCAGAATGTCATTCTACATGAGCATCACATT
				TTCCTTGGTGCCACTAACTACATTTATGTTTTAAATGAGGAAGACCTTCAGAAGGTTGCTGAGTA
				CAAGACTGGGCCTGTGCTGGAACACCCAGATTGTTTCCCATGTCAGGACTGCAGCAAAGCCA
				ATTTATCAGGAGGTGTTTGGAAAGATAACATCAACATGGCTCTAGTTGTCGATACCTACTATGAT
				GATCAACTCATTAGCTGTGGCAGCGTCAACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGTCTTTCCCCACAA
				TCATACTGCTGACATACAGTCGGAGGTTCACTGCATATTCTCCCCCACAGATAGAAGAGCCCAGCC
				AGTGTCCTGACTGTGTGGTGAGCGCCCTGGGAGCCAAAGTCCTTTCATCTGTAAAGGACCGGTTC
				ATCAACTTCTTTGTAGGCAATACCATAAATTCTTCTTATTTCCCAGATCATCCATTGCATTCGAT
				ATCAGTGAGAAGGCTAAAGGAACGAAAGATGGTTTTATGTTTTTGACGGACCAGTCCTACATTG
				ATGTTTACCTGAGTTCAGAGATTCTTACCCCATTAAGTATGTCCATGCCTTTGAAAGCAACAAT
				TTTATTACTTCTTGACGGTCCAAAGGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCACACAAGAATAAT
				CAGGTTCTGTTCCATAAACTCTGGATTGCATTCCTACATGGAAATGCCTCTGGAGTGTATTCTCA
				CAGAAAAGAGAAAAAAGAGATCCACACAAGGGAAGAAGTGTTTAAATATCCTCCAAGCCGCGTATGTC
				AGTAAACCAGGGGCCAATCTTGCTAAGCAAATAGGAGCTAGCCCTTCTGATGACATCTCTTCGG
				GGTGTTTGCACAAAGCAAGCCAGATTCTGCTGAACCTGTGAATCGATCAGCAGTCTGTGCATTCC

			CCATCAAATATGTCAATGACTTCTTCAACAAGATTGTCAACAAAAACAACGTGAGATGTCTCCAG
			CATTTTACGGACCCAACCATGAGCACTGTTTCAATAGGACCCTGCTGAGAAACTCTCCGGCTG
			TGAAGCGCGCAGTGACGAGTATCGGACAGAGTTTACCACGGCTTGCAGCGCGTCGATTTATTCA
			TGGGCCGGCTTAACCAAGTGCTCCTGACATCCATCTCCACCTTCATCAAAGGTGACCTCACCATT
			GCTAATCTAGGGACGTCAGAAGGTCGCTTCATGCAGGTGGTGCTCTCTCGAACAGCACACCTCAC
			TCCTCATGTGAACTTCCTCCTGGACTCCCATCCTGTATCTCCAGAAGTTATTGTTGAGCATCCAT
			CAAATCAAAATGGCTATACATTGGTTGTCACAGGAAAGAAGATCACCAAGATTCCATCTGAATGGC
			CTGGGCTGTGGACATTTCCAATCCTGCAGTCAGTGCCTCTCTGCCCCTTACTTTATACAGTGTGG
			CTGGTGCCACAATCAATGTGTGCGTTTTGATGAATGCCCCAGCGGTACATGGACTCAAGAGATCT
			GTCTGCCGGCGGTTTATAAGGTGTTCCCCACCAGCGCGCCCCTTGAAGGAGGAACAGTGTTGACC
			ATATGTGGCTGGGACTTTGGATTCAGGAAGAATAATAAATTTGATTTAAGGAAAACCAAAGTTCT
			GCTTGGCAACGAGAGCTGTACCTTGACCTTAAGCGAGAGCACGACAAATACGTTGAAATGCACAG
			TTGGTCCCGCGATGAGTGAGCACTTCAATGTGTCTGTAATTATCTCAAACAGTCGAGAGACGACG
			CAATACAGTGCATTCTCCTATGTAGATCCTGTAATAACAAGCATTTCTCCGAGGTACGGCCCTCA
			GGCTGGAGGCACCTTACTCACTCTTACTGGGAAATACCTCAACAGTGGCAATTCTAGACACATTT
			CAATTGGAGGGAAAACATGTACTTTAAAAGTGTATCAGATAGTATTCTTGAATGCTACACCCCA
			GCCCAAACTACCTCTGATGAGTTTCCTGTGAAATTGAAGATTGACTTGGCTAACCGAGAGACCAG
			CAGCTTCAGTTACCGGGAAGACCCCGTTGTCTATGAAATCCACCCGACCAAATCTTCTATTAGTG
			GTGGAAGCACAATAACGGGTATTGGGAAGACCCTGAACTCGGTTAGCCTCCCAAAGCTGGTAATA
			GATGTGCATGAAGTGGGTGTGAACTACACAGTGGCATGTCAGCATCGCTCAAATTCAGAGATCAT
			CTGCTGCACTACTCCTTCACTGAAACAGCTGGGCCTGCAACTCCCCCTGAAGACCAAAGCCTTCT
			TCCTGTTAGACGGGATTCTTTCCAAACACTTTGATCTCACTTATGTGCATAATCCTGTGTTTGAG
			CCTTTTGAAAAGCCAGTAATGATCTCAATAGGCAATGAAAATGTAGTGGAAATTAAGGGAAACAA
			TATTGACCCTGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATCAGAGCTGCGAGAGTCTCC
			ACTGGCACTCTGGAGCTGTGTTGTGTACAGTCCCCAGTGACCTGCTCAAACTGAACAGCGAGCTA
			AATATAGAGTGGAAGCAAGCAGTCTCTTCAACTGTTCTTGGAAAAGTGATCGTTCAACCGGATCA
			GAATTTGCAGGATTGATCATTGGTGCGGTCTCAATATCAGTAGTAGTTTGTTATTATCCGGGC
			TCTTCCTGTGGATGAGAAAGAGAAAGCATAAAGATCTGGGCAGTGAATTAGTTCGCTATGACGCA
			AGAGTACACACTCCTCATTTGGATAGGCTTGTAAGTGCCCGAAGTGTAAGTCCAACTACAGAGAT
			GGTTTCAAATGAGTCTGTAGACTACAGAGCTACTTTTCCAGAAGACCAGTTTCCCAACTCCTCTC
			AGAATGGAGCATGCAGACAAGTGCAATACCCTCTGACAGACCTGTCCCCTATCCTGACAAGTGGA
			GACTCTGATATATCCAGCCCATTACTACAAAATACTGTTCACATTGACCTCAGTGCTCTAAATCC
			AGAGCTGGTCCAAGCAGTTCAGCACGTAGTGATTGGACCCAGCAGCCTGATTGTGCATTTCAATG
			AAGTCATAGGAAGAGGGCATTTTGGCTGTGTCTATCATGGGACTTTGCTGGACAATGACGGAAAG
			AAAATTCACTGTGCTGTGAAATCCTTAAATAGAATCACAGATATAGAAGAGGTCTCCCAGTTTCT
			GACTGAGGGAATCATCATGAAAGACTTCAGCCATCCCAATGTTCTCTCACTCTTGGGAATCTGCC
			TGAGGAGTGAAGGGTCTCCTCTGGTGGTCCTGCCCTATATGAAGCATGGAGATCTGCGAAATTTC

				ATTCGAAACGAGACTCATAATCCAACTGTGAAAGATCTTATAGGATTTGGCCTTCAAGTAGCCAA
				AGGCATGAAATATCTTGCCAGCAAAAAGTTTGTCCACAGAGACTTAGCTGCAAGAAACTGCATGT
				TGGATGAAAAATTCACTGTCAAGGTTGCTGATTTCGGTCTTGCCAGAGACATGTACGATAAAGAG
				TACTATAGTGTCCACAACAAGACGGGTGCCAAGCTACCAGTAAAGTGGATGGCTTTAGAGAGTCT
				GCAAACGCAGAAGTTCACCACCAAGATGTGTGGTCCTTTGGTGTGCTCCTCTGGGAGCTCA
				TGACGAGAGGAGCCCCTCCTTATCCCGACGTGAACACATTTGATATCACTATCTACCTGTTGCAA
				GGCAGAAGACTCTTGCAACCAGAATACTGTCCAGACGCCTTGTACGAAGTGATGCTAAAATGCTG
				GCACCCCAAAGCGGAAATGCGCCCGTCCTTTTCCGAACTGGTCTCCAGGATATCCTCAATCTTCT
				CCACGTTCATTGGGGAACACTACGTCCACGTGAACGCTACTTATGTGAATGTAAAATGTGTTGCT
				CCATATCCTTCTCTGTTGCCATCCCAAGACAACATTGATGGCGAGGGGAACACATGA
395.	antigeno C-MET murino mutado	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHI
				FLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYD
				DQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRF
				INFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNN
				FIYFLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTREEVFNILQAAYV
				SKPGANLAKQIGASPSDDILFGVFAQSKPDSAEPVNRSAVCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQ
				HFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARSDEYRTEFTTALQRVDLFMGRLNQVLLTSISTFIKGDLTI
				ANLGTSEGRFMQVVLSRTAHLTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHPSNQNGYTLVVTGKKITKIPLNG
				LGCGHFQSCSQCLSAPYFIQCGWCHNQCVRFDECPSGTWTQEICLPAVYKVFPTSAPLEGGTVLT
				ICGWDFGFRKNNKFDLRKTKVLLGNESCTLTLSESTTNTLKCTVGPAMSEHFNVSVIISNSRETT
				QYSAFSYVDPVITSISPRYGPQAGGTLLTLTGKYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSDSILECYTP
				AQTTSDEFPVKLKIDLANRETSSFSYREDPVVYEIHPTKSFISGGSTITGIGKTLNSVSLPKLVI
				DVHEVGVNYTVACQHRSNSEIICCTPSLKQLGLQLPLKTKAFFLLDGILSKHFDLIYVHNPVFE
				PFEKPVMISIGNENVVEIKGNNIDPEAVKGEVLKVGNQSCESLHWHSGAVLCTVPSDLLKLNSEL
				NIEWKQAVSSTVLGKVIVQPDQNFAGLIIGAVSISVVVLLLSGLFLWMRKRKHKDLGSELVRYDA
				RVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGACRQVQYPLTDLSPILTSG
				DSDISSPLLQNTVHIDLSALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGK
				KIHCAVKSLNRITDIEEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNF
				IRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKE
				YYSVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITIYLLQ
				GRRLLQPEYCPDALYEVMLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISSIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVA
				PYPSLLPSQDNIDGEGNT
396.	cebador directo de C-MET de macaco	artificial	nt	AGGAATTCACCATGAAGGCCCCCCGCTGTGCTTGCACC
397.	cebador inverso de C-MET de macaco	artificial	nt	CTCCAGAGGCATTTCCATGTAGG
398.	cebador directo de	artificial	nt	GTCCAAAGGGAAACTCTAGATGC

	C-MET de macaco			
399.	cebador inverso de C-MET de macaco	artificial	nt	GGAGACACTGGATGGGAGTCCAGG
400.	cebador directo de C-MET de macaco	artificial	nt	CATCAGAGGGTCGCTTCATGCAGG
401.	cebador inverso de C-MET de macaco	artificial	nt	GCTTTGGTTTTCAGGGGGAGTTGC
402.	cebador directo de C-METde macaco	artificial	nt	ATCCAACCAAATCTTTTATTAGTGGTGG
403.	cebador inverso de C-MET de macaco	artificial	nt	GACTTCATTGAAATGCACAATCAGG
404.	cebador directo de C-MET de macaco	artificial	nt	TGCTCTAAATCCAGAGCTGGTCC
405.	cebador inverso de C-MET de macaco	artificial	nt	GTCAGATAAGAAATTCCTTAGAATCC
406.	C-MET de macaco	artificial	nt	ATGAAGGCCCCCGCTGTGCTTGCACCTGGCATCCTCGTGCTCCTGTTTACCTTGGTGCAGAGGAG CAATGGGGAGTGTAAAGAGGCACTAGCAAAGTCCGAGATGAATGTGAATATCAGCTTC CCAACTTCACCGCGGAAACAGCCATCCAGAATGTCATTCTACATGAGCATCACATTCTCCTCGGT GCCACCAACTACATTTATGTTTTAAATGAGGAAGACCTTCAGAAGGTTGCTGAGTACAAGACCGG GCCTGTGCTGGAACACCCAGATTGTTTCCCGTGTCAGGACTGCAGCAGCAAAGCCAATTTATCAG GAGGCGTTTGGAAAGATAACATCAACATGGCTCTGGTTGTGGACACCTACTATGATGATCAACTC ATTAGCTGTGGCAGCGTCAACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGTCTTTCCCCATAATCATACTGC TGACATACAGTCGGAGGTTCACTGCATATTCTCCCCACAGATAGAAGAGCCCAACCAGTGCCCTG ACTGTGTGGTGAGCGCCCTGGGAGCCAAAGTCCTTTCATCTGTAAAGGACCGGTTCATCAACTTC TTTGTAGGCAATACCATAAATTCTTCTTATTTCCCACATCATCCGTTGCATTCGATATCAGTGAG AAGGCTAAAGGAAACGAAAGATGGTTTTATGTTTTTGACAGACCAGTCCTACATTGATGTTTTAC CTGAGTTCAGAGATTCTTACCCCATTAAGTACATCCACGCTTTTGAAAGCAACAATTTTATTTAC TTCTTGACGGTCCAAAGGGAAACTCTAAATGCTCAGACTTTTCACACAAGAATAATCAGGTTCTG TTCCTTAAACTCTGGATTGCACTCCTACATGGAAATGCCTCTAGAGTGTATTCTCACAGAAAAGA GAAAAAAGAGATCCACACAAAGAAGGAAGTGTTTAATATCCTTCAGGCTGCATATGTCAGCAAGCCC GGGGCCCAGCTTGCTAGACAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTCTCTTTGGGGTGTTCGC ACAAAGCAAGCCAGATTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCAATGTGTGCATTTCCTATCAAAT ATGTCAACGACTTCTTCAACAAGATCGTCAACACAAAAACAATGTGAGATGTCTCCAGCATTTTAT GGACCCAATCATGAGCACTGTTTTAATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCTGTGAAGCGCG CCGTGATGAATATCGAGCAGAGTTTACCACAGCTTTGCAGCGGGTTGACTTATTCATGGGTCAAT TCAGCGAAGTCCTCTTAACATCTATATCCACCTTCGTGAAAGGAGACCTCACCATCGCTAATCTT

GGGACATCAGAGGGTCGCTTCATGCAGGTTGTGGTTTCTCGATCAGGACCATCAACCCCTCATGT			
GAATTTCTCCTGGACTCTCACCCGGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAGCATCCATTAAACCAGA			
ATGGCTACACACACTGGTTGTCACGGGGAAGAAGATCACCAAGATCCCATTGAATGGCTTGGCTGC			
AGACATTTCCAGTCCTGCAGTCAGTGCCTCTCTGCCCCACCCTTTGTGCAGTGTGGCTGGTGCCA			
CGACAAATGTGTGCGATCGGAGGAATGCCCCAGTGGGACATGGACTCAACAGATCTGTCTGCCTG			
CAATCTACAAGGTTTTCCCAACTAGTGCACCCCTTGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATATGTGGC			
TGGGACTTTGGATTTCGGAGGAATAATAAATTTGATTTAAAGAAAACTAGAGTTCTCCTTGGAAA			
TGAGAGCTGCACCTTGACTTTAAGTGAGAGCACGATGAATACATTGAAATGCACAGTTGGTCCTG			
CCATGAATAAACATTTCAATATGTCCATAATTATTTCAAATGGCCACGGGACAACACAATACAGT			
ACATTTTCCTATGTGGATCCTATATAATAACAAGTATTTCGCCAAAATATGGCCCTATGGCTGGTGG			
CACTTTACTTACTTTAACTGGAAATTACCTAAACAGTGGCAATTCTAGACACATTTCAATTGGTG			
GAAAAACATGTACTTTAAAAAGTGTGTCAAACAGTATTCTCGAATGTTATACCCCAGCCCAAACC			
ATTTCAACTGAGTTTGCTGTTAAATTGAAAATTGACTTAGCCAACCGAGAGACAAGCATCTTCAG			
TTACCGGGAAGACCCCATTGTCTATGAAATTCATCCAACCAAATCTTTTATTAGTGGTGGGAGCA			
CAATAACAGGTGTTGGGAAAAACCTGCATTCAGTTAGTGTCCCGAGGATGGTCATAAATGTGCAT			
GAAGCAGGAAGGAACTTTACAGTGGCATGTCAGCATCGCTCTAATTCAGAGATAATCTGCTGTAC			
CACTCCTTCCCTGCAACAGCTGAATCTGCAACTCCCCCTGAAAACCAAAGCCTTTTTCATGTTAG			
ATGGGATCCTTTCCAAATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGTGTTTAAGCCTTTTGAA			
AAGCCAGTAATGATCTCCAATGGGCAATGAAAATGTACTGGAAATTAAGGGAAATGATATTGACCC			
TGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATAAGAGCTGTGAGAATATACACTTACATT			
CTGAAGCCGTTTTATGCACGGTCCCCAATGACCTGCTGAAATTGAACAGCGAGCTAAATATAGAG			
TGGAAGCAAGCAATTTCTTCAACCGTCCTTGGAAAAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAATTTCAC			
CGGATTGATTGCTGGTGTTGTCTCAATATCAATAGCACTCTTACTACTATCTTGGGCTTTCCTGT			
GGCTGAAAAAGAGAAAGCAAATTAAAGATCTGGGCAGTGAATTAGTTCGCTATGATGCAAGAGTA			
CACACTCCTCATTTGGATAGGCTTGTAAGTGCCCGAAGTGTAAGCCCAACAACAGAAATGGTTTC			
AAATGAATCTGTAGACTACCGAGCTACTTTTCCAGAAGATCAGTTTCCTAATTCATCTCAGAACG			
GTTCATGCCGACAAGTGCAGTATCCTCTGACAGACATGTCCCCCATCCTGACTAGTGGGGACTCT			
GATATATCCAGTCCATTACTGCAAAACACTGTCCACATTGACCTCAGCGCTCTAAATCCAGAGCT			
GGTCCAGGCAGTGCAGCATGTAGTGATTGGGCCCAGTAGCCTGATTGTGCATTTCAATGAAGTCA			
TAGGAAGAGGGCATTTTGGTTGTGTATATCATGGGACTTTGTTGGACAATGATGGCAAGAAAATT			
CACTGTGCTGTGAAATCCTTGAACAGAATCACTGACATAGGAGAAGTTTCCCAGTTTCTGACCGA			
GGGAATCATCATGAAAGATTTTAGTCATCCCAATGTCCTCTCGCTCCTGGGAATCTGCCTGCGAA			
GTGAAGGGTCTCCGCTGGTGGTCCTACCCTACATGAAACATGGAGATCTTCGAAATTTCATTCGA			
AATGAGACTCATAATCCAACTGTAAAAGATCTTATTGGCTTTGGTCTTCAAGTAGCCAAAGGCAT			
GAAATATCTTGCAAGCAAAAAGTTTGTCCACAGAGACTTGGCTGCAAGAAACTGTATGATGGATG			
AAAAATTCACAGTCAAGGTTGCTGATTTTGGTCTTGCCAGAGACATGTATGATAAAGAATACTAT			
AGTGTGCACAACAAAACAGGTGCAAAGCTGCCAGTGAAGTGGATGGCTTTGGAAAGTCTGCAAAC			

				TCAAAAGTTTACCACCAAGTCAGATGTGTGGTCCTTTGGTGTGCTCCTCTGGGAGCTCATGACAA GAGGAGCCCCACCCTATCCTGATGTGAACACCTTTGATATAACTGTTTACTTGTTGCAAGGGAGA AGGCTCCTACAACCCGAATACTGCCCAGACCCCTTATATGAAGTAATGCTAAAATGCTGGCACCC TAAAGCAGAAATGCGCCCATCCTTTTCTGAACTGGTGTCCCGGATATCAGCGATCTTCTCTACTT TCATTGGGGAGCACTACGTCCATGTCAACTTATGTGAACGTAAAATGTGTCGCTCCCATAT CCTTCTCTGTTGTCATCAGAAGATAACGCTGATGACGAGGTGGACACATGA
407.	C-MET de macaco	artificial	aa	MKAPAVLAPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETAIQNVILHEHHIFLG ATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYDDQL ISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPNQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINF FVGNTINSSYFPDHPLHISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYIHAFESNNFIY FLTVQRETLNAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKP GAQLARQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFY GPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRAEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFVKGDLTIANL GTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHPLNQNGYTLVVTGKKITKIPLNGLGC RHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECPSGTWTQQICLPAIYKVFPTSAPLEGGTRLTICG WDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYS TFSYVDPIITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQT ISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLHSVSVPRMVINVH EAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPVFKPFE KPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIE WKQAISSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVVSISIALLLLLGLFLWLKKRKQIKDLGSELVRYDARV HTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPILTSGDS DISSPLLQNTVHIDLSALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKI HCAVKSLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIR NETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKEYY SVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQGR RLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPY PSLLSSEDNADDEVDT
408.	constructo de endosialina humana	artificial	nt	ATGCTGCTGCGCCTGTTGCTGGCCTGGGCGGCCGCAGGGCCCACACTGGGCCAGGACCCCTGGGC TGCTGAGCCCCCGTGCCGCCTGCGGCCCCAGCAGCTGCTACGCTCTCTTCCCACGGCGCCGCACCT TCCTGGAGGCCTGGCGGGCCTGCCGCGAGCTGGGGGGCGACCTGGCCACTCCTCGGACCCCCGAG GAGGCCCAGCGTGTGGACAGCCTGGTGGGTGCGGGCCCAGCCAGCCGGCTGCTGTGGATCGGGCT GCAGCGGCAGGCCCGGCAATGCCAGCTGCAGCGCCCACTGCGCGGCTTCACGTGGACCACAGGGG ACCAGGACACGGCTTCACCAACTGGGCCCAGCCAGCCTCTGGAGGCCCCTGCCCGGCCCAGCGC TGTGTGGCCCTGGAGGCAAGTGGCGAGCACCGCTGGCTGGAGGGCTCGTGCACGCTGGCTGTCGA CGGCTACCTGTGCCAGTTTGGCTTCGAGGGCGCCTGCCCGGCGCTGCAAGATGAGGCGGGCCAGG CCGGCCCAGCCGTGTATACCACGCCCTTCCACCTGGTCTCCACAGAGTTTGAGTGGCTGCCCCTTC

409.	constructo de endosialina humana	artificial	aa	GGCTCTGTGGCCGCGCTGTGCAGTGCCAGGCTGGCAGGGGAGCCTCTCTGCTCTGCGTGAAGCAGCC
				TGAGGGAGGTGTGGGCTGGTCACGGGCTGGGCCCCCTGTGCCTGGGGACTGGCTGCAGCCCTGACA
				ACGGGGGCTGCGAACACGAATGTGTGGAGGAGGTGGATGGTCACGTGTCCTGCCGCTGCACTGAG
				GGCTTCCGGCTGGCAGCAGACGGGCGCAGTTGCGAGGACCCCCTGTGCCCAGGCTCCGTGCGAGCA
				GCAGTGTGAGCCCGGTGGGCCACAAGGCTACAGCTGCCACTGTCGCCTGGGTTTCCGGCCAGCGG
				AGGATGATCCCGCACCGCTGTGTGGACACAGATGAGTGCCAGATTGCCGGTGTGTGCCAGCAGATG
				TGTGTCAACTACGTTGGTGGCTTCGAGTGTTATTGTAGCGAGGGACATGAGCTGGAGGCTGATGG
				CATCAGCTGCAGCCCTGCAGGGGCCATGGGTGCCCAGGCTTCCCAGGACCTCGGAGATGAGTTGC
				TGGATGACGGGGAGGATGAGGAAGATGAAGACGAGGCCTGGAAGGCCTTCAACGGTGGCTGGACG
				GAGATGCCTGGGATCCTGTGGATGGAGCCTACGCAGCCGCCTGACTTTGCCCTGGCCTATAGACC
				GAGCTTCCCAGAGGACAGAGGAGCCACAGATACCCTACCCGGAGCCCACCTGGCCACCCCGCTCA
				GTGCCCCCAGGGTCCCCTACCACTCCTCAGTGCTCTCCGTCACCCGGCCTGTGGTGGTCTCTGCC
				ACGCATCCCACACTGCCTTCTGCCCACCAGCCTCCTGTGATCCCTGCCACACACCCAGCTTTGTC
				CCGTGACCACCAGATCCCCGTGATCGCAGCCAACTATCCAGATCTGCCTTCTGCCTACCAACCCG
				GTATTCTCTCTGTCTCTCATTCAGCACAGCCTCCTGCCCACCAGCCCCCTATGATCTCAACCAAA
				TATCCGGAGCTCTTCCCCTGCCCACCAGTCCCCCATGTTTCCAGACACACCCGGGTCGCTGGCACCCA
				GACCACCACTCATTTGCCTGGAATCCCACCTAACCATGCCCCTCTGGTCACCACCCCCGGTGCCC
				AGCTACCCCCTCAAGCCCCCAGATGCCCTTGTCCTCAGAACCCAGGCCACCCAGCTTCCCATTATC
				CCAACTGCCCAGCCCTCTCTGACCACCACCTCCAGGTCCCCCTGTGTCTCCTGCCCATCAAATCTC
				TGTGCCTGCTGCCACCCAGCCCGCAGCCCTCCCCACCCTCCTGCCCTCTCAGAGCCCCCACTAACC
				AGACCTCACCCATCAGCCCCTACACATCCCCATTCCCAAAGCCCCCCCAAATCCCAAGGGAAGATGGC
				CCCAGTCCCAAGTTGGCCCTGTGGCTGCCCTCACCAGCTCCCACAGCAGCCCCAACAGCCCTGGG
				GGAGGCTGGTCTTGCCGAGCACAGCCAGAGGGATGACCGGTGGCTGCTGGTGGCACCCCTGGTGC
				CAACGTGTGTCTTTTTGGTGGTCCTGCTTGCACTGGGCATCGTGTACTGCACCCGCCGTGGCCCC
				CATGCACCCAACAAGCGCATCACTGACTGCTATCGCTGGGTCATCCATGCTGGGAGCAAGAGCCC
				AACAGAACCCATGCCCCCCAGGGGCAGCCTCACAGGGGTGCAGACCTGCAGAACCAGCGTGGACT
				ACAAAGATGATGACGATAAGTGA
				MLLRLLLAWAAAGPTLGQDPWAAEPRAACGPSSCYALFPRRRTFLEAWRACRELGGDLATPRTPE
				EAQRVDSLVGAGPASRLLWIGLQRQARQCQLQRPLRGFTWTTGDQDTAFTNWAQPASGGPCPAQR
				CVALEASGEHRWLEGSCTLAVDGYLCQFGFEGACPALQDEAGQAGPAVYTTPFHLVSTEFEWLPF
				GSVAAVQCQAGRGASLLCVKQPEGGVGWSRAGPLCLGTGCSPDNGGCEHECVEEVDGHVSCRCTE
				GFRLAADGRSCEDPCAQAPCEQQCEPGGPQGYSCHCRLGFRPAEDDPHRCVDTDECQIAGVCQQM
				CVNYVGGFECYCSEGHELEADGISCSPAGAMGAQASQDLGDELLDDGEDEEDEDEAWKAFNGGWT
				EMPGILWMEPTQPPDFALAYRPSFPEDREPQIPYPEPTWPPPLSAPRVPYHSSVLSVTRPVVVSA
				THPTLPSAHQPPVIPATHPALSRDHQIPVIAANYPDLPSAYQPGILSVSHSAQPPAHQPPMISTK
				YPELFPAHQSPMFPDTRVAGTQTTTHLPGIPPNHAPLVTTLGAQLPPQAPDALVLRCQATQLPII
				PTAQPSLTTTSRSPVSPAHQISVPAATQPAALPTLLPSQSPTNQTSPISPTHPHSKAPQIPREDG

				PSPKLALWLPSPAPTAAPTALGEAGLAEHSQRDDRWLLVALLVPTCVFLVLLALG-VYCTRCGP HAPNKRITDCYRWVIHAGSKSPTEPMPPRGSLTGVQTCRTSVDYKDDDDK
410.	proteína de fusión soluble de endosialina h y Fc de IgG1 m	artificial	nt	ATGCTGCTGCGCCTGTTGCTGGCCTGGGCGGCCGCAGGGCCCACACTGGGCCAGGACCCCTGGGC TGCTGAGCCCCGTGCCGCCTGCGGCCCCAGCAGCTGCTACGCTCTCTTCCCACGGCGCCGCACCT TCCTGGAGGCCTGGCGGGCCTGCCGCGAGCTGGGGGGCGACCTGGCCACTCCTCGGACCCCCGAG GAGGCCCAGCGTGTGGACAGCCTGGTGGGTGCGGGCCCAGCCAGCCGGCTGCTGTGGATCGGGCT GCAGCGGCAGGCCCGGCAATGCCAGCTGCAGCCGCCCACTGCGCGGCTTCACGTGGACCACAGGGG ACCAGGACACCGGCTTCACCAACTGGGCCCAGCCAGCCTCTGGAGGCCCCCTGCCCGGCCCAGCGC TGTGTGGCCCTGGAGGCAAGTGGCGAGCACCGCTGGCTGGAGGGCTCGTGCACGCTGGCTGTCGA CGGCTACCTGTGCCAGTTTGGCTTCGAGGGCGCCTGCCCGGCGCTGCAAGATGAGGCGGGCCAGG CCGGCCCAGCCGTGTATACCACGCCCTTCCACCTGGTCTCCACAGAGTTTGAGTGGCTGCCCTTC GGCTCTGTGGCCGCTGTGCAGTGCCAGGCTGGCAGGGAGCCTCTCTGCTCGTGAAGCAGCC TGAGGGAGGTGTGGGCTGGTCACGGGCTGGGCCCCCTGTGCCTGGGGACTGGCTGCAGCCCTGACA ACGGGGGCTGCGAACACGAATGTGTGGAGGAGGTGGATGGTCACGTGTCCTGCCGC-GCACTGAG GGCTTCCGGCTGGCAGCAGACGGGCGCAGTTGCGAGGGACCCCCTGTGCCCAGGCTCCGTGCGAGCA GCAGTGTGAGCCCGGTGGGCCACACAAGGCTACAGCTGCCACTGTCGCCTGGGTTTCCGGCCAGCGG AGGATGATCCCGCACCGCTGTGTGGACACAGATGAGTGCCAGATTGCCGGTGTGTGCCAGCAGATG TGTGTCAACTACGTTGGTGGCTTCGAGTGTGTTATTGTAGCGAGGGACATGAGCTGGAGGCTGATGG CATCAGCTGCAGCCCTGCAGGGGCCATGGGTGCCCAGGCTTCCCAGGACCTCGGAGATGAGTTGC TGGATGACGGGGAGGATGAGGAAGATGAAGACGAGGCCTGGAAGGCCTTCAACGGTGGCTGGACG GAGATGCCTGGGATCCTGTGGATGGAGCCTACGCAGCCGCCTGACTTTGCCCTGGCCTATAGACC GAGCTTCCCAGAGGACAGAGAGCCACAGATACCCTACCCGGAGCCCACCTGGCCACCCCCGCTCA GTGCCCCCAGGGTCCCCTACCACTCCTCAGTGCTCTCCGTCACCCGGCCTGTGGTGGTCTCTGCC ACGCATCCCACACTGCCTTCTGCCCACCAGCCTCCTGTGATCCCTGCCACACACCCAGCTTTGTC CCGTGACCACCAGATCCCCGTGATCGCAGCCAACTATCCAGATCTGCCTTCTGCCTACCAACCCG GTATTCTCTCTGTCTCATTCAGCACAGCCTCCTGCCCACCAGCCCCCTATGATC-CAACCAAA TATCCGGAGCTCTTCCCTGCCCACCAGTCCCCCATGTTTCCAGACACCCGGGTCGC-GGCACCCA GACCACCACTCATTTGCCTGGAATCCCACCTAACCATGCCCCCTCTGGTCACCACCC-CGGTGCCC AGCTACCCCCTCAAGCCCCAGATGCCCTTGTCCTCAGAACCCAGGCCACCCAGCTTCCCATTATC CCAACTGCCCAGCCCTCTCTGACCACACCACCTCCAGGTCCCCTGTGTCTCCTGCCCA-CAAATCTC TGTGCCTGCTGCCACCCAGCCCGCAGCCCTCCCCACCCTCCTGCCCTCTCAGAGCCCCCACTAACC AGACCTCACCCATCAGCCCTACACATCCCCATTCCCAAAGCCCCCCCAAATCCCAAGGGAAGATGGC CCCAGTCCCCAAGTTGGCCCCTGTGGCTGCCCTCACCAGCTCCCCACAGCAGCCCCAACACAGCCCTGGG GGAGGCTGGTCTTGCCGAGCACACAGCCAGAGGGATGACCGGACCGGAGGTGGTGGATCCGTGCCCA GGGATTGTGGTTGTAAGCCTTGCATATGTACAGTCCCAGAAGTATCATCTGTCTTCATCTTCCCC CCAAAGCCCAAGGATGTGCTCACCATTACTCTGACTCCTAAGGTCACGTGTGTTGTGGTAGACAT CAGCAAGGATGATCCCGAGGTCCAGTTCAGCTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAGCTC

				AGACGAAACCCCGGGAGGAGCAGATCAACAGCACTTTCCGTTCAGTCAGTGAACTTCCCATCATG CACCAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTCAAATGCAGGGTCAACAGTGCAGCTTTCCCTGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGCAGACCGAAGGCTCCACAGGTGTACACCATTCCAC CTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGATAAAGTCAGTCTGACCTGCATGATAACAAACTTCTTCCCT GAAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGAATGGGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACACTCAGCC CATCATGGACACAGATGGCTCTTACTTCGTCTACAGCAAGCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGG AGGCAGGAAATACTTTCACCTGCTCTGTGTTACATGAGGGCCTGCACAACCACCATACTGAGAAG AGCCTCTCCCACTCTCCTGGTAAATCCGGGCATCATCACCATCATTGA
411.	proteína de fusión soluble de endosialina h y Fc de IgG1 m	artificial	aa	MLLRLLLAWAAAGPTLGQDPWAAEPRAACGFSSCYALFPRRRTFLEAWRACRELGGDLATPRTPE EAQRVDSLVGAGPASRLLWIGLQRQARQCQLQRPLRGFTWTTGDQDTAFTNWAQPASGGPCPAQR CVALEASGEHRWLEGSCTLAVDGYLCQFGFEGACPALQDEAGQAGPAVYTTPFHLVSTEFEWLPF GSVAAVQCQAGRGASLLCVKQPEGGVGWSRAGPLCLGTGCSPDNGGCEHECVEEVDGHVSCRCTE GFRLAADGRSCEDPCAQAPCEQQCEPGGPQGYSCHCRLGFRPAEDDPHRCVDTDECQIAGVCQQM CVNYVGGFECYCSEGHELEADGISCSPAGAMGAQASQDLGDELLDDGEDEEDEDEAWKAFNGGWT EMPGILWMEPTQPPDFALAYRPSFPEDREPQIPYPEPTWPPPLSAPRVPYHSSVLSVTRPVVVSA THPTLPSAHQPPVIPATHPALSRDHQIPVIAANYPDLPSAYQPGILSVSHSAQPPAHQPPMISTK YPELFPAHQSPMFPDTRVAGTQTTTHLPGIPPNHAPLVTTLGAQLPPQAPDALVLRQATQLPII PTAQPSLTTTSRSPVSPAHQISVPAATQPAALPTLLPSQSPTNQTSPISPTHPHSKAPQIPREDG PSPKLALWLPSPAPTAAPTALGEAGLAEHSQRDDRTGGGGSVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFP PKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTKPREEQINSTFRSVSELPIM HQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITNFFP EDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEK SLSHSPGKSGHHHFHH
412.	constructo de endosialina murina	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGACTACAA AGATGATGACGATAAGTGGACGCCCGGAGCCTCGAGCCGCGTGCGGCCCCAGCAGCTGCTACGCGC TCTTTCCCCGGCGCCGCACATTCCTGGAAGCTTGGCGGGCGTGCCGCGAATTGGGGGGCAACCTG GCCACACCGCGGACCCCAGAGGAGGCCCAGCGTGTGGACAGCCTGGTGGGGGTCGGGCCGGCCAA CGGGCTGCTATGGATTGGGTTGCAGCGGCAGGCTAGGCAATGCCAGCCGCAGCGCCCACTGCGGG GCTTCATATGGACCACGGGAGACCAGGACACCGCCTTCACCAACTGGGCCCAGCCGGCTACGGAA GGACCCTGCCCAGCCCAGCGCTGTGCAGCCCTTGAGGCCAGCGGAGAGCATCGCTGGCTCGAAGG CTCGTGCACACTGGCTGTCGATGGCTACCTCTGCCAGTTTGGTTTGAGGGTGCCTGCCCTGCCT TGCCGCTTGAGGTGGGTCAGGCCGGTCCCGCTGTCTACACCACACCCTTCAACCTGGTTTCCAGC GAGTTCGAATGGCTGCCCTTGGCTCCGTGGCAGCTGTGCAGTGCCAAGCTGGCAGGGGAGCTTC TCTGCTGTGCGTGAACACAGCCTTCAGGTGGCGTGGGCTGGTCCCAGACTGGCCCGCTGTGCCCAG GGACTGGCTGTGGTCCTGACAATGGGGGTTGCGAACATGAGTGTGTGGAAGAGGTGGACGGTGCT GTGTCCTGCCGCTGCAGTGAAGGCTTCCGTCTAGCAGCAGATGGGCACAGTTGTGAAGACCCCTG TGCCCAGGCCCCCTGTGAGCAGCAGTGTGAACCTGGAGGGCCACAAGGCTATAGCTGCCACTGTC

				GCCTTGGCTTCCGGCCAGCTGAGGATGATCCACACCGCTGCGTGGACACGGATGAGTGCCAGATT
				GCTGGTGTGTGCCAGCAGATGTGTGTCAACTATGTTGGTGGCTTTGAGTGTTACTGCAGCGAGGG
				TCACGAGCTTGAGGCAGATGGTATCAGCTGTAGCCCTGCAGGAGCCATGGGTGCCCAGGCTTCCC
				AGGATCTCAGAGATGAGTTGCTGGATGATGGAGAAGAAGGGGAGGATGAAGAGGAGCCCTGGGAG
				GACTTTGATGGCACCTGGACAGAGGAACAGGGGATCCTATGGCTGGCACCTACACATGCCACCTGA
				CTTTGGCCTGCCCTATAGGCCCAACTTCCCACAGGATGGAGAGCCTCAGAGATTGCACCTGGAGC
				CTACCTGGCCACCCCCACTTAGTGCCCCCAGGGGCCCCTACCACTCCTCAGTGGTGTGTCTGCCACA
				CGGCCCATGGTGATCTCTGCCACTCGACCCACACTACCTTCTGCCCACAAGACCTCTGTTATTTC
				AGCTACACGCCCACACCCTGAGCCCTGTCCACCCACCTGCCATGGCCCCTGCCACACCTCCAGCTG
				TGTTCTCTGAGCACCAGATCCCCCAAAATCAAGGCCAATTATCCAGACCTGCCTTTTGGCCACAAG
				CCTGGGATAACCTCGGCCACTCACCCAGCACGGTCTCCTCCGTACCAGCCCCCCCATTATCTCAAC
				CAACTATCCCCCAAGTCTTCCCTCCCCCACCAGGCCCCTATGTCTCCAGATACCCACACTATCACTT
				ATTTGCCTCCCAGTCCCCCCTCACCTTGATCCTGGGGATACCACTTCTAAAGCCCATCAACACCCT
				TTGCTCCCAGATGCTCCAGGTATCAGAACCCAGGCCCCCCCAGCTTTCTGTCTCAGCTCTCCAGCC
				CCCTCTTCCTACCAACTCCAGGTCTTCTGTCCATGAAACTCCTGTGCCTGCTGCCAACCAGCCCC
				CAGCCTTCCCTTCTTCTCCCCCTCCCCCCTCAGAGGCCCACTAACCAGACCTCATCTATCAGCCCT
				ACACATTCCTATTCCAGAGCCCCCTCTAGTCCCAAGGGAAGGAGTTCCCAGTCCCAAATCAGTGCC
				ACAGCTGCCCCTCGGTGCCCCTCCACAGCAGCTCCAACAGCCCTGGCAGAGTCAGGTCCTGCAGGCC
				AAAGCCAAACGCATCACCGCTCCCCTGCTCGTCCGCCACTCCTGTGCCCAACATGTCTCTCTTCGTC
				GTGCTGCTTGCCCCTGGGCATTGTGTACTGCACTCGCTGTGGCTCCCCACGCACCCAACAAGCGGAT
				CACGGACTGCTATCGCTGGGTCACACATGCTGGGAACAAGAGCTCAACAGAACCCATGCCCCCCCA
				GAGGCAGCCTTACAGGGGTACAGACCTGTAGAACCAGTGTGTGA
413.	constructo de endosialina murina	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKWTPEPRAACGPSSCYALFPRRRTFLEAWRACRELGGNL
				ATPRTPEEAQRVDSLVGVGPANGLLWIGLQRQARQCQPQRPLRGFIWTTGDQDTAFCNWAQPATE
				GPCPAQRCAALEASGEHRWLEGSCTLAVDGYICQFGFEGACPALPLEVGQAGPAVYCTPFNLVSS
				EFEWLPFGSVAAVQCQAGRGASLLCVKQPSGGVGWSQTGPLCPGTGCGPDNGGCEHECVEEVDGA
				VSCRCSEGFRLAADGHSCEDPCAQAPCEQQCEPGGPQGYSCHCRLGFRPAEDDPHRCVDTDECQI
				AGVCQQMCVNYVGGFECYCSEGHELEADGISCSPAGAMGAQASQDLRDELLDDGEEGEDEEEPWE
				DFDGTWTEEQGILWLAPTHPPDFGLPYRPNFFQDGEPQRLHLEPTWPPPLSAPRGPYHSSVVSAT
				RPMVISATRPTLPSAHKTSVISATRPPLSPVHPPAMAPATPPAVFSEHQIPKIKANYPDLPFGHK
				PGITSATHPARSPPYQPPIISTNYPQVFPPHQAPMSPDTHTITYLPFVPPHLDPGDCTSKAHQHP
				LLPDAPGIRTQAPQLSVSALQPPLPTNSRSSVHETPVPAANQPPAFPSSPLPPQRPCNQTSSISP
				THSYSRAPLVPREGVPSPKSVPQLPSVPSTAAPTALAESGLAGQSQRDDRWLLVALLVPTCVFLV
				VLLALGIVYCTRCGSHAPNKRITDCYRWVTHAGNKSSTEPMPPRGSLTGVQTCRTSV
414.	antigeno de endosialina humana mutada	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGACTACAA
				AGATGATGACGATAAGTGGACGCCGGAGCCTCGAGCCGCGTGCGGCCCCAGCAGCTGCTACGCGC
				TCTTTCCCCGGCGCCGCACATTCCTGGAAGCTTGGCGGGCGTGCCGCCGAATTGGGGGGCAACCTG

415.	antigeno de endosialina humana mutada	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKWTPEPRAACGPSSCYALFPRRRTFLEAWRACRELGGNL ATPRTPEEAQRVDSLVGVGPANGLLWIGLQRQARQCQPQRPLRGFIWTTGDQDTAFCNWAQPATE GPCPAQRCAALEASGEHRWLEGSCTLAVDGYLCQFGFEGACPALPLEVGQAGPAVYCTPFHLVST EFEWLPFGSVAAVQCQAGRGASLLCVKQPEGGVGWSRAGPLCLGTGCSPDNGGCEHECVEEVDGH	GCCACACCGCGGACCCCAGAGGAGGCCCAGCGTGTGGACAGCCTGGTGGGGGTCGGGCCGGCCAA CGGGCTGCTATGGATTGGGTTGCAGCGGCAGGCTAGGCAATGCCAGCCGCAGCGCCCACTGCGGG GCTTCATATGGACCACGGGAGACCAGGACACCGCCTTCACCAACTGGGCCCAGCCGGCTACGGAA GGACCCTGCCCAGCCCAGCGCTGTGCAGCCCTTGAGGCCAGCGGAGAGCATCGCTGGCTCGAAGG CTCGTGCACACTGGCTGTCGATGGCTACCTCTGCCAGTTTGGTTTGAGGGTGCCTGCCCTGCCT TGCCGCTTGAGGTGGGTCAGGCCGGTCCAGCCGTGTATACCACGCCCTTCCACCTGGTCTCCACA GAGTTTGAGTGGCTGCCCTTCGGCTCTGTGGCCGCTGTGCAGTGCCAGGCTGGCAGGGGAGCCTC TCTGCTCTGCGTGAAGCAGCCTGAGGGAGGTGTGGGCTGGTCACGGGCTGGGCCCCCTGTGCCTGG GGACTGGCTGCAGCCCTGACAACGGGGGCTGCGAACACGAATGTGTGGAGGAGGTGGATGGTCAC GTGTCCTGCCGCTGCACTGAGGGCTTCCGGCTGGCAGCAGACGGGCGCAGTTGCCGAGGACCCCTG TGCCCAGGCTCCGTGCGAGCAGCAGTGTGAGCCCGGTGGGCCACAAGGCTACAGCTGCCACTGTC GCCTGGGTTTCCGGCCAGCGGAGGATGATCCGCACCGCTGTGTGGACACAGATGAGTGCCAGATT GCCGGTGTGTGCCAGCAGATGTGTGTCAACTACGTTGGTGGCTTCGAGTGTTATTGTAGCGAGGG ACATGAGCTGGAGGCTGATGGCATCAGCTGCAGCCCTGCAGGGGCCATGGGTGCCCAGGCTTCCC AGGACCTCGGAGATGAGTTGCTGGATGACGGGGAGGATGAGGAAGATGAAGACGAGGCCTGGAAG GCCTTCAACGGTGGCTGGACGGAGATGCCTGGGATCCTGTGGATGGAGCCTACGCAGCCGCCTGA CTTTGCCCTGGCCTATAGACCGAGCTTCCCAGAGGACAGAGAGCCACAGATACCCTACCCGGAGC CCACCTGGCCACCCCCGCTCAGTGCCCCCAGGGTCCCCTACCACTCCTCAGTGCTCTCCGTCACC CGGCCTGTGGTGGTCTCTGCCACGCATCCCACACTGCCTTCTGCCCACCAGCCTCCTCGTGATCCC TGCCACACACCCAGCTTTGTCCCGTGACCACCAGATCCCCGTGATCGCAGCCAACTATCCAGATC TGCCTTCTGCCTACCAACCCGGTATTCTCTCTGTCTCTCATTCAGCACAGCCTCCTGCCCACCAG CCCCCTATGATCTCAACCAAATATCCGGAGCTCTTCCCTGCCCACCAGTCCCCCATGTTCCCAGA CACCCGGGTCGCTGGCACCCAGACCACCACTCATTTGCCTGGAATCCCACCTAACCATGCCCCTC TGGTCACCACCCTCGGTGCCCAGCTACCCCCTCAAGCCCCAGATGCCCTTGTCCTCAGAACCCAG GCCACCCAGCTTCCCATTATCCCAACTGCCCAGCCCTCTCTGACCACCACCTCCAGGTCCCCTGT GTCTCCTGCCCATCAAATCTCTGTGCCTGCTGCCACCCAGCCCGCAGCCCTCCCCACCCTCCTGC CCTCTCAGAGCCCCCACTAACCAGACCTCACCCATCAGCCCCTACACATCCCCATTCCAAAGCCCCC CAAATCCCAAGGGAAGATGGCCCCCAGTCCCAAGTTGGCCCTGTGGCTGCCCTCACCAGCTCCCAC AGCAGCCCCAACACAGCCCCTGGGGGAGGCTGGTCTTGCCGAGCACAGCCAGAGGGATGACCGGTGGC TGCTGGTGGCACTCCCTGGTGTCCAACGTGTGTCTTTTGGTGGTCCTGCTTGCACTGGGCATCGTG TACTGCACCCCGCTGTGGCCCCCATGCACCCAACACAAGCGCATCACTGACTGCTATCGCTGTGGGTCAT CCATGCTGGGAGCAAGAGCCCCAACAGAACCCATGCCCCCCAGGGGCAGCCTCACACAGGGGTGCAGA CCTGCAGAACCAGCGTGTGA

				VSCRCTEGFRLAADGRSCEDPCAQAPCEQQCEPGGPQGYSCHCRLGFRPAEDDPHRCVDTDECQI
				AGVCQQMCVNYVGGFECYCSEGHELEADGISCSPAGAMGAQASQDLGDELLDDGEDEEDEDEAWK
				AFNGGWTEMPGILWMEPTQPPDFALAYRPSFPEDREPQIPYPEPTWPPPLSAPRVPYHSSVLSVT
				RPVVVSATHPTLPSAHQPPVIPATHPALSRDHQIPVIAANYPDLPSAYQPGILSVSHSAQPPAHQ
				PPMISTKYPELFPAHQSPMFPDTRVAGTQTTHLPGIPPNHAPLVTTLGAQLPPQAPDALVLRTQ
				ATQLPIIPTAQPSLTTSRSPVSPAHQISVPAAATQPAALPTLLPSQSPTNQTSPISPTHPHSKAP
				QIPREDGPSPKLALWLPSPAPTAAPTALGEAGLAEHSQRDDRWLLVALLVPTCVFLVVLLALGIV
				YCTRCGPHAPNKRITDCYRWVIHAGSKSPTEPMPPRGSLTGVQTCRTSV
416.	antigeno de endosialina murina mutada	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGACTACAA
				AGATGATGACGATAAGTGGGCTGCTGAGCCCCGTGCCGCCTGCGGCCCCAGCAGCTGCTACGCTC
				TCTTCCCACGGCGCCGCACCTTCCTGGAGGCCTGGCGGGCCTGCCGCGAGCTGGGGGGCGACCTG
				GCCACTCCTCGGACCCCCGAGGAGGCCCAGCGTGTGGACAGCCTGGTGGGTGCGGGCCCAGCCAG
				CCGGCTGCTGTGGATCGGGCTGCAGCGGCAGGCCCGGCAATGCCAGCTGCAGCGCCCACTGCGCG
				GCTTCACGTGGACCACAGGGGACCAGGACACGGCTTTCACCAACTGGGCCCAGCCAGCCTCTGGA
				GGCCCCTGCCCGGCCCAGCGCTGTGTGGCCCTGGAGGCAAGTGGCGAGCACCGCTGGCTGGAGGG
				CTCGTGCACGCTGGCTGTAGACGGCTACCTGTGCCAGTTTGGCTTCGAGGGCGCCTGCCCGGCGC
				TGCAAGATGAGGCGGGCCAGGCCGGCCCGCTGTCTACACCACACCCTTCAACCTGGTTCCAGC
				GAGTTCGAATGGCTGCCCCTTTGGCTCCGTGGCAGCTGTGCAGTGCCAAGCTGGCAGGGGAGCTTC
				TCTGCTGTGCGTGAAACAGCCTTCAGGTGGCGTGGGCTGGTCCCAGACTGGCCCGCTGTGCCCAG
				GGACTGGCTGTGGTCCTGACAATGGGGGTTGCGAACATGAGTGTGTGGAAGAGGTGGACGGTGCT
				GTGTCCTGCCGCTGCAGTGAAGGCTTCCGTCTAGCAGCAGATGGGCACAGTTGTGAAGACCCCTG
				TGCCCAGGCCCCCTGTGAGCAGCAGTGTGAACCTGGAGGGCCACACAAGGCTATAGCTGCCACTGTC
				GCCTTGGCTTCCGGCCAGCTGAGGATGATCCCACACCGCTGCGTGGACACGGATGAGTGCCAGATT
				GCTGGTGTGTGCCAGCAGATGTGTGTCAACTATGTTGGTGGCTTTGAGTGTTACTGCAGCGAGGG
				TCACGAGCTTGAGGCAGATGGTATCAGCTGTAGCCCTGCAGGAGCCATGGGTGCCCAGGCTTCCC
				AGGATCTCAGAGATGAGTTGCTGGATGATGGAGAAGAAGGGGAGGATGAAGAGGAGCCCTGGGAG
				GACTTTGATGGCACCTGGACAGAGGAACAGGGGATCCTATGGCTGGCACCTACACATCCACCTGA
				CTTTGGCCTGCCCTATAGGCCCAACTTCCCACAGGATGGAGAGCCTCAGAGATTGCACCTGGAGC
				CTACCTGGCCACCCCCACTTAGTGCCCCCAGGGGCCCCTACCACTCCTCAGTGGTGTCTGCCACA
				CGGCCCATGGTGATCTCTGCCACTCGACCCACACTACCTTCTGCCCACAAGACCTCTGTTATTTC
				AGCTACACGCCCACCCCTGAGCCCTGTCCACCCACCTGCCATGGCCCCTGCCACACCTCCAGCTG
				TGTTCTCTGAGCACCAGATCCCCCAAAATCAAGGCCAATTATCCAGACCTGCCTTTTGGCCACAAG
				CCTGGGATAACCTCGGCCACTCACCCAGCACGGTCTCCTCCGTACCAGCCCCCCCATCTCTCAAC
				CAACTATCCCCAAGTCTTCCCTCCCCACCAGGCCCCTATGTCTCCAGATACCCACACTATCACTT
				ATTTGCCTCCAGTCCCCCCTCACCTTGATCCTGGGGATACCACTTCTAAAGCCCATCAACACCCT
				TTGCTCCCAGATGCTCCAGGTATCAGAACCCAGGCCCCCCAGCTTTCTGTCTCAGCTCTCCAGCC
				CCCTCTTCCTACCAACTCCAGGTCTTCTGTCCATGAAACTCCTGTGCCTGCTGCCAACCAGCCCC

				CAGCCTTCCCTTCTTCTCCCCTCCCCCTCAGAGGCCCACTAACCAGACCTCATCTATCAGCCCT ACACATTCCTATTCCAGAGCCCCTCTAGTCCCAAGGGAAGGAGTTCCCAGTCCCAAATCAGTGCC ACAGCTGCCCCTCGGTGCCCCTCCACAGCAGCTCCAACAGCCCTGGCAGAGTCAGGTCTTGCAGGCC AAAGCCAAAGGGATGACCGCTGGCTGCTGGTGGCACTCCTGGTGCCAACATGTGTCTTCTTGGTG GTGCTGCTTGCCCTGGGCATTGTGTACTGCACTCGCTGTGGCTCCCACGCACCCAACAAGCGGAT CACGGACTGCTATCGCTGGGTCACACATGCTGGGAACACAGAGCTCAACAGAACCCATGCCCCCCA GAGGCAGCCTTACAGGGGTACAGACCTGTAGAACCAGTGTGTAG
417.	antigeno de endosialina murina mutada	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKWAAEPRAACGPSSCYALFPRRRTFLEAWRACRELGGDL ATPRTPEEAQRVDSLVGAGPASRLLWIGLQRQARQCQLQRPLRGFTWTTGDQDTAFTNWAQPASG GPCPAQRCVALEASGEHRWLEGSCTLAVDGYLCQFGFEGACPALQDEAGQAGPAVYTTPFNLVSS EFEWLPFGSVAAVQCQAGRGASLLCVKQPSGGVGWSQTGPLCPGTGCGPDNGGCEHECVEEVDGA VSCRCSEGFRLAADGHSCEDPCAQAPCEQQCEPGGPQGYSCHCRLGFRPAEDDPHRCVDTDECQI AGVCQQMCVNYVGGFECYCSEGHELEADGISCSPAGAMGAQASQDLRDELLDDGEGEDEEEPWE DFDGTWTEEQGILWLAPTHPDFGLPYRPNFTQDGEPQRLHLEPTWTPPLSAPRGPYHSSVVSAT RPMVISATRPTLPSAHKTSVISATRPPLSPVHPPAMAPATPPAVFSEHQIPKIKANYPDLPFGHK PGITSATHPARSPPYQPPIISTNYPQVFPPHQAPMSPDTHTITYLPPVPPHLDPGDTTSKAHQHP LLPDAPGIRTQAPQLSVSALQPPLPTNSRSSVHETPVPAANQPPAFPSSPLPPQRPTNQTSSISP THSYSRAPLVPREGVPSPKSVPQLPSVPSTAAPTALAESGLAGQSQRDDRWLLVALLVPTCVFLV VLLALGIVYCTRCGSHAPNKRITDCYRWVTHAGNKSSTEPMPPRGSLTGVQTCRTSV
418.	Cebador directo de endosialina de macaco	artificial	nt	ATATGAATTCGCCACCATGCTGCTGCGCCTGTTGCTGGCC
419.	cebador inverso de endosialina de macaco	artificial	nt	GTCTTCATCTTCCTCATCCTCCCC
420.	cebador directo de endosialina de macaco	artificial	nt	GTCAACTACGTTGGTGGCTTCGAGTG
421.	cebador inverso de endosialina de macaco	artificial	nt	GGTCTAGATCACTTATCGTCATCATCTTTGTAGTCCACGCTGGTTCTGCAGGTCTGC
422.	endosialina de macaco	artificial	nt	ATGCTGCTGCGCCTGTTGCTGGCCTGGGCGGCCGCAGGGCCCACACTGGGCCAGGACCCCTGGGC TGCTGAGCCCCGCTCCGCCTGCGGCCCCAGCAGCTGCTACGCTCTCTTTCCACGGCGCCGCACCT TTCTGGAGGCCTGGCCGGCCTGCCGCGAGCTGGGGGGCGCCACCTGGCCACTCCTCGGACCCCCGAG GAGGCCCAGCGTGTGGACAACCTGGTGGGTGCAGGCCCGGCCAGCCGGCTGCTGTGGATCGGCCT GCAGCGGCAGGCCCGGCAATGCCAGCTGCAGCGCCCACTGCGAGGCTTCACGTGGACCACAGGGG ACCAGGACACGGCTTTCACCAACTGGGCCCAGCCAGCCACTGGAGGCCCCTGCCCGGCCCAGCGC TGTGTGGCCCTGGAGGCGAGTGGCGAGCACCGCTGGCTGGAGGGCTCATGCACGCTGGCTGTCGA CGGCTACTTGTGCCAGTTTGGCTTCGAGGGTGCCTGCCCAGCGCTGCAAGACGAAGCGGGCCAGG CCGGCCCAGCCGTCTATACCACGCCCTTCCACCTGGTCTCCACAGAGTTTGAGTGGCTACCCTTC GGCTCTGTGGCCGCTGTGCAGTGCCAGGCTGGCAGGGAGCCTCTCTGCTCTGCGTGAAGCAGCC

			CGAGGGAGGTGTGGGCTGGTCACGGGCAGGGCCCCTGTGCCTGGGGGCTGGCTGCAGCCCTGACA
			ACGGGGGCTGCGAACACGAATGTGTGGAGGAGGTGGATGGTCACGTGTCCTGCCGC-GCACTGAG
			GGCTTCCGGCTGGCAGCAGACGGGCGCAGTTGCGAGGATCCCCTGTGCCCAGGCTCCATGCGAGCA
			GCAGTGTGAGCCCCGGTGGGCCACACAAGGCTACAGCTGCCACTGTCGCCTGGGTTTCCGACCTGCAG
			AGGATGATCCGCACCGCTGTGTGGACACAGATGAGTGCCAGATTGCCGGTGTGTGCCAGCAGATG
			TGTGTCAACTACGTTGGTGGCTTCGAGTGTTATTGTAGTGAGGGTCATGAGCTGGAGGCTGATGG
			CATCAGCTGCAGCCCTGCAGGGGCCATGGGTGCCCGGGCTTCCCAGGACCTCGGAGATGAGTTGC
			TGGATGATGGGGAGGATGAGGAAGATGAAGACGAGGCCTGGGAGGCCTTTGGCGGTGGCTGGACG
			GAGATGCCTGGGATCCTGTGGATGGAGCCTACTCAGCCGCCTGACTTTGCCCTGGCCTATAGACC
			GAGCTTCCCAGAGGACAGAGAGCCACAGATACCCTACCCGGAGCCCACCTGGCCGCCCCCGCTCA
			GTGCCCCCAGGGTCCCCTACCACTCCTCAGTGCTCTCCGTCACCCGGCCTGTGGTGGTCTCTGCC
			ACGCGCCCCACACTGCCTTCCGCCCACCAGCCTCCTGTGATCCCTGCCACACACCAGCTTTGTC
			CCGTGACCACCAGATCCCCGTGATCGCAGCCAACTATCCAGATCTGCCTTCTGCCTACCAACCCG
			GTATTCTCTCTGTCTCTCATCCAGCACAGCCCCCTGCCCACCAGCCCCCCATGATC-CAACCAGA
			TATCCTGAGCTGTTCCCCTGCCCACCAGTCCCCCATGTTTCCAGACACCCAGGTCGC-GGCACCCA
			GACCACCACTCATTTGCCTGCAATCCCACCTAACCGTGCCCCCTCTGGTCACCACAC-CGGTGCCC
			ATCAACCCCCCTCAAGCCCCCAGATGCCCCCTGTCCTCAGAACCCAGGCTACCCAGCTTCCCATTATC
			CCTACTGCCCAGCCGTCTCTGACCACCAGCTCCCAGGTCCCCTGTGTCTCCTGCCCA-CAAGTCTC
			TGTGCCTGCTGCCACCCAGCCCCCAGCCCCTCCCCACCCTCCTGCCCCTCTCAGAGCCCCCACTAACC
			AGACCTCACCCATCAGCCCTACACATCCCCCATTCCCAAAGTCCCCCCAAATCCCCAAGGGAAGATGGC
			CCCAGTCCCAAGCTGGCCCCTGTGGCTGCCCTCAGCAGCTCCCCACAGCAGCCCCCAACACAGCCCTGGG
			GGAGGCTAGTCTTGCCGAGCACATCCAGAGGGATGACCGGTGGCTTCTGGTGGCAC-CCTCGTGC
			CAACGTGTGTCTTTTTGGTGGTCCTGCTTGCACTGGGCATTGTGTACTGCACCCGC-GTGGCCCC
			CATGCACCCAACAAGCGCATCACTGACTGCTATCGCTGGGTCACCCATGCTGGGAGCAAGAGTCC
			AACAGAACCCATGCCCCCCCAGGGGCAGCCTCACAGGGGTGCAGACCTGCAGAACCAGCGTGGACT
			ACAAAGATGATGACGATAAGTGA
423.	endosialina de macaco	artificial	aa
			MLLRLLLAWAAAGPTLGQDPWAAEPRSACGPSSCYALFPRRRTFLEAWRACRELGGDLATPRTPE
			EAQRVDNLVGAGPASRLLWIGLQRQARQCQLQRPLRGFTWTTGDQDTAFTNWAQPA-GGPCPAQR
			CVALEASGEHRWLEGSCTLAVDGYLCQFGFEGACPALQDEAGQAGPAVYTTPFHLVSTEFEWLPF
			GSVAAVQCQAGRGASLLCVKQPEGGVGWSRAGPLCLGAGCSPDNGGCEHECVEEVDGHVSCRCTE
			GFRLAADGRSCEDPCAQAPCEQQCEPGGPQGYSCHCRLGFRPAEDDPHRCVDTDECQIAGVCQQM
			CVNYVGGFECYCSEGHELEADGISCSPAGAMGARASQDLGDELLDDGEDEEDEDEAWEAFGGGWT
			EMPGILWMEPTQPPDFALAYRPSFPEDREPQIPYPEPTWPPPLSAPRVPYHSSVLSVTRPVVVSA
			TRPTLPSAHQPPVIPATHPALSRDHQIPVIAANYPDLPSAYQPGILSVSHPAQPPAHQPPMISTR
			YPELFPAHQSPMFPDTQVAGTQTTTHLPAIPPNRAPLVTTLGAHQPPQAPDAPVLR-QATQLPII
			PTAQPSLTTSSRSPVSPAHQVSVPAATQPPALPTLLPSQSPTNQTSPISPTHPHSKVPQIPREDG
			PSPKLALWLPSAAPTAAPTALGEASLAEHIQRDDRWLLVALLVPTCVFLVVLLALG-VYCTRCGP

424.	constructo de IGF-R1 humano	artificial	nt	HAPNKRITDCYRWVTHAGSKSPTEPMPPRGSLTGVQTCRTSVDYKDDDDK
				ATGAAGTCTGGCTCCGGCGGAGGGTCCCCGACCTCGCTGTGGGGGCTCCTGTTTCTCTCCGCCGC
				GCTCTCGCTCTGGCCGACGAGTGGAGAAATCTGCGGGCCAGGCATCGACATCCGCAACGACTATC
				AGCAGCTGAAGCGCCTGGAGAACTGCACGGTGATCGAGGGCTACCTCCACATCCTGCTCATCTCC
				AAGGCCGAGGACTACCGCAGCTACCGCTTCCCCAAGCTCACGGTCATTACCGAGTACTTGCTGCT
				GTTCCGAGTGGCTGGCCTCGAGAGCCTCGGAGACCTCTTCCCCAACCTCACGGTCATCCGCGGCT
				GGAAACTCTTCTACAACTACGCCCTGGTCATCTTCGAGATGACCAATCTCAAGGATATTGGGCTT
				TACAACCTGAGGAACATTACTCGGGGGGCCATCAGGATTGAGAAAAATGCTGACCTCTGTTACCT
				CTCCACTGTGGACTGGTCCCTGATCCTGGATGCGGTGTCCAATAACTACATTGTGGGGAATAAGC
				CCCCAAAGGAATGTGGGGACCTGTGTCCAGGGACCATGGAGGAGAAGCCGATGTGTGAGAAGACC
				ACCATCAACAATGAGTACAACTACCGCTGCTGGACCACAAACCGCTGCCAGAAAATGTGCCCAAG
				CACGTGTGGGAAGCGGGCGTGCACCGAGAACAATGAGTGCTGCCACCCCGAGTGCCTGGGCAGCT
				GCAGCGCGCCTGACAACGACACGGCCTGTGTAGCTTGCCGCCACTACTATGCCGGTGTCTGT
				GTGCCTGCCTGCCCGCCCAACACCTACAGGTTTGAGGGCTGGCGCTGTGTGGACCGTGACTTCTG
				CGCCAACATCCTCAGCGCCGAGAGCAGCGACTCCGAGGGGTTTGTGATCCACGACGGCGAGTGCA
				TGCAGGAGTGCCCCCTCGGGCTTCATCCGCAACGGCAGCCAGAGCATGTACTGCATCCCTTGTGAA
				GGTCCTTGCCCGAAGGTCTGTGAGGAAGAAAGAAAACAAAGACCATTGATTCTGTTACTTCTGC
				TCAGATGCTCCCAAGGATGCACCATCTTCAAGGGCAATTTGCTCATTACATCCGACGGGGGAATA
				ACATTGCTTCAGAGCTGGAGAACTTCATGGGGCTCATCGAGGTGGTGACGGGCTACGTGAAGATC
				CGCCATTCTCATGCCTTGGTCTCCTTGTCCTTCCTAAAAAACCTTCGCCTCATCCTAGGAGAGGA
				GCAGCTAGAAGGGAATTACTCCTTCTACGTCCTCGACAACCAGAACTTGCAGCAACTGTGGGACT
				GGGACCACCGCAACCTGACCATCAAAGCAGGGAAAATGTACTTTGCTTTCAATCCCAAATTATGT
				GTTTCCGAAATTTACCGCATGGAGGAAGTGACGGGGACTAAAGGGCGCCAAAGCAAAGGGGACAT
				AAACACCAGGAACAACGGGGAGAGAGCCTCCTGTGAAAGTGACGTCCTGCATTTCACCTCCACCA
				CCACGTCGAAGAATCGCATCATCATAACCTGGCACCGGTACCGGCCCCCTGACTACAGGGATCTC
				ATCAGCTTCACCGTTTACTACAAGGAAGCACCCTTTAAGAATGTCACAGAGTATGATGTGGGCAGGA
				TGCCTGCGGCTCCAACAGCTGGAACATGGTGGACGTGGACCTCCCGCCCAACAAGGACGTGGAGC
				CCGGCATCTTACTACATGGGCTGAAGCCCTGGACTCAGTACGCCGTTTACGTCAAGGCTGTGACC
				CTCACCATGGTGGAGAACGACCATATCCGTGGGGCCAAGAGTGAGATCTTGTACATTCGCACCAA
				TGCTTCAGTTCCTTCCATTCCCTTGGACGTTCTTTCAGCATCGAACTCCTCTTCTCAGTTAATCG
				TGAAGTGGAACCCTCCCTCTGCCCAACGGCAACCTGAGTTACTACATTGTGCGCTGGCAGCGG
				CAGCCTCAGGACGGCTACCTTTACCGGCACAATTACTGCTCCAAAGACAAAATCCCCATCAGGAA
				GTATGCCGACGGCACCATCGACATTGAGGAGGTCACAGAGAACCCCAAGACTGAGGTGTGTGGTG
				GGGAGAAAGGGCCTTGCTGCGCCTGCCCCAAACTGAAGCCGAGAAGCAGGCCGAGAAGGAGGAG
				GCTGAATACCGCAAAGTCTTTGAGAATTTCCTGCACAACTCCATCTTCGTGCCCAGACCTGAAAG
				GAAGCGGAGAGATGTCATGCAAGTGGCCAACACCATCCAGCCGAAGCAGGAACACCACGG
				CCGCAGACACCTACAACATCACCGACCCGGAAGAGCTGGAGACAGAGTACCCTTTCTTGAGAGC

				AGAGTGGATAACAAGGAGAGAACTGTCATTTCTAACCTTCGGCCTTTCACATTGTACCGCATCGA
				TATCCACAGCTGCAACCACGAGGCTGAGAAGCTGGGCTGCAGCGCCTCCAACTTCGTCTTTGCAA
				GGACTATGCCCGCAGAAGGAGCAGATGACATTCCTGGGCCAGTGACCTGGGAGCCAAGGCCTGAA
				AACTCCATCTTTTTAAAGTGGCCGGAACCTGAGAATCCCAATGGATTGATTCTAATGTATGAAAT
				AAAATACGGATCACAAGTTGAGGATCAGCGAGAATGTGTGTCCAGACAGGAATACAGGAAGTATG
				GAGGGGCCAAGCTAAACCGGCTAAACCCGGGGAACTACACAGCCCGGATTCAGGCCACATCTCTC
				TCTGGGAATGGGTCGTGGACAGATCCTGTGTTCTTCTATGTCCAGGCCAAAACAGGATATGAAAA
				CTTCATCCATCTGATCATCGCTCTGCCCGTCGCTGTCCTGTTGATCGTGGGAGGGTTGGTGATTA
				TGCTGTACGTCTTCCATAGAAAGAGAAATAACAGCAGGCTGGGGAATGGAGTGCTGTATGCCTCT
				GTGAACCCGGAGTACTTCAGCGCTGCTGATGTGTACGTTCCTGATGAGTGGGAGGTGGCTCGGGA
				GAAGATCACCATGAGCCGGGAACTTGGGCAGGGTCGTTTGGGATGGTCTATGAAGGAGTTGCCA
				AGGGTGTGGTGAAAGATGAACCTGAAACCAGAGTGGCCATTAAAACAGTGAACGAGGCCGCAAGC
				ATGCGTGAGAGGATTGAGTTTCTCAACGAAGCTTCTGTGATGAAGGAGTTCAATTGTCACCATGT
				GGTGCGATTGCTGGGTGTGTCCCAAGGCCAGCCAACACTGGTCATCATGGAACTGATGACAC
				GGGGCGATCTCAAAAGTTATCTCCGGTCTCTGAGGCCAGAAATGGAGAATAATCCAGTCCTAGCA
				CCTCCAAGCCTGAGCAAGATGATTCAGATGGCCGGAGAGATTGCAGACGGCATGGCATACCTCAA
				CGCCAATAAGTTCGTCCACAGAGACCTTGCTGCCCGGAATTGCATGGTAGCCGAAGATTTCACAG
				TCAAAATCGGAGATTTTGGTATGACGCGAGATATCTATGAGACAGACTATTACCGGAAAGGAGGG
				AAAGGGCTGCCTGCCCGTGCGCTGGATGTCTCCTGAGTCCCTCAAGGATGGAGTCTTCACCACTTA
				CTCGGACGTCTGGTCCTTCGGGGTCGTCCTCTGGGAGATCGCCACACTGGCCGAGCAGCCCTACC
				AGGGCTTGTCCAACGAGCAAGTCCTTCGCTTCGTCATGGAGGGCGGCCTTCTGGACAAGCCAGAC
				AACTGTCCTGACATGCTGTTTGAACTGATGCGCATGTGCTGGCAGTATAACCCCAAGATGAGGCC
				TTCCTTCCTGGAGATCATCAGCAGCATCAAAGAGGAGATGGAGCCTGGCTTCCGGGAGGTCTCCT
				TCTACTACAGCGAGGAGAACAAGCTGCCCGAGCCGGAGGAGCTGGACCTGGAGCCAGAGAACATG
				GAGAGCGTCCCCCTGGACCCCTCGGCCTCCTCGTCCTCCCTGCCACTGCCCGACACAGACTCAGG
				ACACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCTGGGGTGCTGGTCCTCCGCGCCAGCTTCGACGAGAGAC
				AGCCTTACGCCCACATGAACGGGGGCCGCAAGAACGAGCGGCCTTGCCGCTGCCCCAGTCTTCG
				ACCTGCTGA
425.	constructo de IGF-R1 humano	artificial	aa	MKSGSGGGSPTSLWGLLFLSAALSLWPTSGEICGPGIDIRNDYQQLKRLENCTVIEGYLHILLIS
				KAEDYRSYRFPKLTVITEYLLLFRVAGLESLGDLFPNLTVIRGWKLFYNYALVIFEMTNLKDIGL
				YNLRNITRGAIRIEKNADLCYLSTVDWSLILDAVSNNYIVGNKPPKECGDLCPGTMEEKPMCEKT
				TINNEYNYRCWTTNRCQKMCPSTCGKRACTENNECCHPECLGSCSAPDNDTACVACRHYYYAGVC
				VPACPPNTYRFEGWRCVDRDFCANILSAESSDSEGFVIHDGECMQECPSGFIRNGSQSMYCIPCE
				GPCPKVCEEEKKTKTIDSVTSAQMLQGCTIFKGNLLINIRRGNNIASELENFMGLIEVVTGYVKI
				RHSHALVSLSFLKNLRLILGEEQLEGNYSFYVLDNQNLQQLWDWDHRNLTIKAGKMYFAFNPKLC
				VSEIYRMEEVTGTKGRQSKGDINTRNNGERASCESDVLHFTSTTTSKNRIIITWHRYRPPDYRDL
				ISFTVYYKEAPFKNVTEYDGQDACGSNSWNMVDVDLPPNKDVEPGILLHGLKPWTQYAVYVKAVT

				LTMVENDHIRGAKSEILYIRTNASVPSIPLDVLSASNSSSQLIVKWNPPSLPNGNLSYYIVRWQR
				QPQDGYLYRHNYCSKDKIPIRKYADGTIDIEEVTENPKTEVCGGEKGPCCACPKTEAEKQAEKEE
				AEYRKVFENFLHNSIFVPRPERKRRDVMQVANTTMSSRSRNTTAADTYNITDPEELETEYPFFES
				RVDNKERTVISNLRPFTLYRIDIHSCNHEAEKLGCSASNFVFARTMPAEGADDIPGPVTWEPRPE
				NSIFLKWPEPENPNGLILMYEIKYGSQVEDQRECVSRQEYRKYGGAKLNRLNPGNYTARIQATSL
				SGNGSWTDPVFFYVQAKTGYENFIHLIIALPVAVLLIVGGLVIMLYVFHRKRNNSRLGNGVLYAS
				VNPEYFSAADVYVPDEWEVAREKITMSRELGQGSFGMVYEGVAKGVVKDEPETRVATKTVNEAAS
				MRERIEFLNEASVMKEFNCHHVVRLLGVVSQGQPTLVIMELMTRGDLKSYLRSLRPEMENNPVLA
				PPSLSKMIQMAGEIADGMAYLNANKFVHRDLAARNCMVAEDFTVKIGDFGMTRDIYETDYYRKGG
				KGLLPVRWMSPESLKDGVFTTYSDVWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPD
				NCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEIISSIKEEMEPGFREVSFYYSEENKLPEPEELDLEPENM
				ESVPLDPSASSSSLPLPDRHSGHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRKNERALPLPQSS
				TC
426.	proteína de fusión soluble de IGF-R1 h y Fc de IgG1 m	artificial	nt	ATGAAGTCTGGCTCCGGCGGAGGGTCCCCGACCTCGCTGTGGGGGCTCCTGTTTCTCTCCGCCGC
				GCTCTCGCTCTGGCCGACGAGTGGAGAAATCTGCGGGCCAGGCATCGACATCCGCAACGACTATC
				AGCAGCTGAAGCGCCTGGAGAACTGCACGGTGATCGAGGGCTACCTCCACATCCTGCTCATCTCC
				AAGGCCGAGGACTACCGCAGCTACCGCTTCCCCAAGCTCACGGTCATTACCGAGTACTTGCTGCT
				GTTCCGAGTGGCTGGCCTCGAGAGCCTCGGAGACCTCTTCCCCAACCTCACGGTCATCCGCGGCT
				GGAAACTCTTCTACAACTACGCCCTGGTCATCTTCGAGATGACCAATCTCAAGGATATTGGGCTT
				TACAACCTGAGGAACATTACTCGGGGGGCCATCAGGATTGAGAAAAATGCTGACCTCTGTTACCT
				CTCCACTGTGGACTGGTCCCTGATCCTGGATGCGGTGTCCAATAACTACATTGTGGGGAATAAGC
				CCCCAAAGGAATGTGGGGACCTGTGTCCAGGGACCATGGAGGAGAAGCCGATGTGTGAGAAGACC
				ACCATCAACAATGAGTACAACTACCGCTGCTGGACCACAAACCGCTGCCAGAAAATGTGCCCAAG
				CACGTGTGGGAAGCGGGCGTGCACCGAGAACAATGAGTGCTGCCACCCCGAGTGCCTGGGCAGCT
				GCAGCGCGCCTGACAACGACACGGCCTGTGTAGCTTGCCGCCACTACTATGCCGGTGTCTGT
				GTGCCTGCCTGCCCGCCCAACACCTACAGGTTTGAGGGCTGGCGCTGTGTGGACCGTGACTTCTG
				CGCCAACATCCTCAGCGCCGAGAGCAGCGACTCCGAGGGGTTTGTGATCCACGACGGCGAGTGCA
				TGCAGGAGTGCCCCCTCGGGCTTCATCCGCAACGGCAGCCAGAGCATGTACTGCATCCCCTTGTGAA
				GGTCCTTGCCCGAAGGTCTGTGAGGAAGAAAAGAAAACAAAGACCATTGATTCTGTTACTTCTGC
				TCAGATGCTCCAAGGATGCACCATCTTCAAGGGCAATTTGCTCATTAACATCCGACGGGGGAATA
				ACATTGCTTCAGAGCTGGAGAACTTCATGGGGCTCATCGAGGTGGTGACGGGCTACGTGAAGATC
				CGCCATTCTCATGCCTTGGTCTCCTTGTCCTTCCTAAAAAACCTTCGCCTCATCCTAGGAGAGGA
				GCAGCTAGAAGGGAATTACTCCTTCTACGTCCTCGACAACCAGAACTTGCAGCAACTGTGGGACT
				GGGACCACCGCAACCTGACCATCAAAGCAGGGAAAATGTACTTGCTTTCAATCCCAAATTATGT
				GTTTCCGAAATTTACCGCATGGAGGAAGTGACGGGGACTAAAGGGCGCCAAAGCAAAGGGGACAT
				AAACACCAGGAACAACGGGGAGAGAGCCTCCTGTGAAAGTGACGTCCTGCATTTCACCTCCACCA
				CCACGTCGAAGAATCGCATCATCATAACCTGGCACCGGTACCGGCCCCCTGACTACAGGGATCTC

				ATCAGCTTCACCGTTTACTACAAGGAAGCACCCTTTAAGAATGTCACAGAGTATGATGGGCAGGA
				TGCCTGCGGCTCCAACAGCTGGAACATGGTGGACGTGGACCTCCCGCCCAACAAGGACGTGGAGC
				CCGGCATCTTACTACATGGGCTGAAGCCCTGGACTCAGTACGCCGTTTACGTCAAGGCTGTGACC
				CTCACCATGGTGGAGAACGACCATATCCGTGGGGCCAAGAGTGAGATCTTGTACATCGCCACCAA
				TGCTTCAGTTCCTTCCATTCCCTTGGACGTTCTTTCAGCATCGAACTCCTCTTCTCAGTTAATCG
				TGAAGTGGAACCCTCCCTCTCTGCCCAACGGCAACCTGAGTTACTACATTGTGCGCTGGCAGCGG
				CAGCCTCAGGACGGCTACCTTTACCGGCACAATTACTGCTCCAAAGACAAAATCCCCATCAGGAA
				GTATGCCGACGGCACCATCGACATTGAGGAGGTCACAGAGAGAACCCCAAGACTGAGGTGTGGTG
				GGGAGAAAGGGCCTTGCTGCGCCTGCCCCAAAACTGAAGCCGAGAAGCAGGCCGAGAAGGAGAG
				GCTGAATACCGCAAAGTCTTTGAGAATTTCCTGCACAACTCCATCTTCGTGCCCCAGACCTGAAAG
				GAAGCGGAGAGATGTCATGCAAGTGGCCAACACCACCATGTCCAGCCGAAGCAGGAACACCACGG
				CCGCAGACACCTACAACATCACCGACCCGGAAGAGCTGGAGACAGAGTACCCTTTCTTGAGAGC
				AGAGTGGATAACAAGGAGAGAACTGTCATTTCTAACCTTCGGCCTTTCACATTGTACCGCATCGA
				TATCCACAGCTGCAACCACGAGGCTGAGAAGCTGGGCTGCAGCGCCTCCAACTTCGTCTTTGCAA
				GGACTATGCCCGCAGAAGGAGCAGATGACATTCCTGGGCCAGTGACCTGGGAGCCAAGGCCTGAA
				AACTCCATCTTTTTAAAGTGGCCGGAACCTGAGAATCCCAATGGATTGATTCTAATGTATGAAAT
				AAAATACGGATCACAAGTTGAGGATCAGCGAGAATGTGTGTCCAGACAGGAATACAGGAAGTATG
				GAGGGGCCAAGCTAAACCGGCTAAACCCGGGGAACTACACAGCCCGGATTCAGGCCACATCTCTC
				TCTGGGAATGGGTCGTGGACAGATCCTGTGTTCTCTATGTCCAGGCCAAAACAGGATATGAAAA
				CTTCATCCATTCCGGAGGTGGTGGATCCGTGCCCAGGGATTGTGGTTGTAAGCCTTGCATATGTA
				CAGTCCCAGAAGTATCATCTGTCTTCATCTTCCCCCCAAGGCCCAAGGATGTGCTCACCATTACT
				CTGACTCCTAAGGTCACGTGTGTTGTGGTAGACATCAGCAAGGATGATCCCGAGGTCCAGTTCAG
				CTGGTTTGTAGATGATGTGGAGGTGCACACAGCTCAGACGAAACCCCGGGAGGAGCAGATCAACA
				GCACTTTCCGTTCAGTCAGTGAACTTCCCATCATGCCACCAGGACTGGCTCAATGGCAAGGAGTTC
				AAATGCAGGGTCAACAGTGCAGCTTTCCCTGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGG
				CAGACCGAAGGCTCCACACAGGTGTACACCATTCCACCTCCCAAGGAGCAGATGGCCAAGGATAAAG
				TCAGTCTGACCTGCATGATAACAAAACTTCTTCCTGAAGACATTACTGTGGAGTGGCAGTGGAAT
				GGGCAGCCAGCGGAGAACTACAAGAACACTCAGCCCATCATGGACACAGATGGCTCTACTTCGT
				CTACAGCAAGCTCAATGTGCAGAAGAGCAACTGGGAGGCAGGAAATACTTTCACCTGCTCTGTGT
				TACATGAGGGCCTGCACAACCACCACCATACTGAGAAGAGCCTCTCCCACTCTCCTGGTAAATCCGGG
				CATCATCACCATCATCATTGA
427.	proteína de fusión soluble de IGF-R1 h y Fc de IgG1 m	artificial	aa	MKSGSGGGSPTSLWGLLFLSAALSLWPTSGEICGPGIDIRNDYQQLKRLENCTVIEGYLHILLIS
				KAEDYRSYRFPKLTVITEYLLLFRVAGLESLGDLFPNLTVIRGWKLFYNYALVIFEMTNLKDIGL
				YNLRNITRGAIRIEKNADLCYLSTVDWSLILDAVSNNYIVGNKPPKECGDLCPGTMEEKPMCEKT
				TINNEYNYRCWTTNRCQKMCPSTCGKRACTENNECCHPECLGSCSAPDNDTACVACRHYYYAGVC
				VPACPPNTYRFEGWRCVDRDFCANILSAESSDSEGFVIHDGECMQECPSGFIRNGSQSMYCIPCE
				GPCPKVCEEEKKTKTIDSVTSAQMLQGCTIFKGNLLINIRRGNNIASELENFMGLIEVVTGYVKI

				RHSHALVSLSFLKNLRLILGEQLEGNYSFYVLDNQNLQQLWDWDHRNLTIKAGKMYFAFNPKLC
				VSEIYRMEEVTGTKGRQSKGDINTRNNGERASCESDVLHFTSTTTSKNRIITWHRYRPPDYRDL
				ISFTVYYKEAPFKNVTEYDGQDACGSNSWNMVDVDLPPNKDVEPGILLHGLKPWTQYAVYVKAVT
				LTMVENDHIRGAKSEILYIRTNASVPSIPLDVLSASNSSSQLIVKWNPPSLPNGNLSYYIVRWQR
				QPQDGYLYRHNYCSKDKIPIRKYADGTIDIEEVTENPKTEVCGGEKGPCCACPKTEAEKQAEKEE
				AEYRKVFENFLHNSIFVPRPERKRRDVMQVANTTMSSRSRNTTAADTYNITDPEELETEYPFFES
				RVDNKERTVISNLRPFTLYRIDIHSCNHEAEKLGCSASNFVFARTMPAEGADDIPGPVTWEPRPE
				NSIFLKWPEPENPNGLILMYEIKYGSQVEDQRECVSRQEYRKYGGAKLNRLNPGNYTARIQATSL
				SGNGSWTDPVFFYVQAKTGYENFIHSGGGGSVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTIT
				LTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTKPREEQINSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEF
				KCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITNFFPEDITVEWQWN
				GQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGKSG
				HHHHHH
428.	constructo de IGF-R1 murino	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATTACAA
				GGACGACGATGACAAGGAAATCTGTGGGCCCGGCATTGACATCCGCAACGACTATCAGCAGCTGA
				AGCGCCTGGAAAACTGCACGGTGATCGAGGGCTTCCTCCACATCCTGCTCATCTCCAAGGCCGAG
				GACTACCGAAGCTACCGCTTCCCCAAGCTCACCGTCATCACTGAGTACTTGCTGCTCTTCCGAGT
				CGCTGGCCTCGAGAGCCTGGGAGACCTCTTCCCCAACCTCACAGTCATCCGTGGCTGGAAACTCT
				TCTACAACTACGCACTGGTCATCTTCGAGATGACCAATCTCAAGGATATTGGCTTTATAATCTG
				AGGAACATTACTCGGGGGGCCATCAGGATTGAGAAGAACGCCGACCTCTGTTACCTCTCCACCAT
				AGACTGGTCTCTCATCTTGGATGCGGTGTCCAATAACTACATTGTGGGGAACAAGCCCCCGAAGG
				AATGTGGGGACCTGTGTCCAGGGACATTGGAGGAGAAGCCCATGTGTGAGAAGACCACCATCAAC
				AATGAGTACAACTACCGCTGCTGGACCACAAATCGCTGCCAGAAAATGTGCCCAAGTGTGTGCGG
				GAAGCGAGCCTGCACCGAGAACAACGAGTGCTGCCACCCGGAGTGCCTGGGCAGCTGCCACACAC
				CGGACGACAACACAACCTGCGTGGCCTGCAGACACTACTACTACAAAGGCGTGTGTGTGCCTGCC
				TGCCCGCCTGGCACCTACAGGTTCGAGGGCTGGCGCTGTGTGGATCGCGATTTCTGCGCCAACAT
				CCCCAACGCTGAGAGCAGTGACTCGGATGGCTTCGTTATCCACGACGATGAGTGCATGAGGAGT
				GTCCCTCAGGCTTCATCCGCAACACGCACCCAGAGCATGTACTGTATCCCCTGCGAAGGCCCCCTGC
				CCCAAAGTCTGCGGCGATGAAGAGAAGAAACGAAAACCATCGATTCGGTGACTTCTGCTCAAAT
				GCTCCAAGGATGCACCATCCTGAAGGGCAATCTGCTTATTAACATCCGGAGAGGCAATAACATTG
				CCTCGGAGTTGGAGAACTTCATGGGGCTCATCGAGGTGGTGACCGGCTACGTGAAGATCCGCCAT
				TCTCATGCCTTGGTCTCCTTGTCCTTCCTGAAGAACCTTCGTCTCATCTTAGGAGAGGAGCAGCT
				GGAAGGGAACTACTCCTTCTATGTCCTAGACAACCAGAACTTGCAGCAGCTGTGGGACTGGAACC
				ACCGGAACCTGACCGTCAGGTCCGGAAAGATGTACTTTGCTTTCAATCCCAAGCTGTGTCTCC
				GAAATTTACCGCATGGAGGAAGTGACCGGAACCAAGGGACGCCAGAGCAAAGGGACATAAACAC
				CAGGAACAACGGAGAGCGAGCTTCCTGTGAAAGTGATGTTCTCCGTTTCACCTCCACCACGACCT
				GGAAGAACCGAATCATCATAACGTGGCACCGGTACCGGCCGCCGGACTACCGGGATCTCATCAGC

TTCACAGTTTACTACAAGGAGGCACCATTTAAAAACGTTACGGAATATGACGGGCAGGATGCCTG
TGGCTCCAACAGCTGGAACATGGTGGATGTAGACCTGCCTCCGAACAAGGAGGGCGAGCCTGGCA
TTTTACTGCATGGGCTGAAGCCCTGGACCCAGTATGCTGTCTATGTCAAGGCTGTGACCCTCACC
ATGGTGGAAAACGACCATATCCGTGGGGCCAAAAGTGAAATCTTGTACATTCGCACCAATGCTTC
AGTCCCTTCCATTCCCCTAGATGTCCTCTCAGCATCAAACTCTTCCTCTCAGCTGATTGTGAAGT
GGAATCCTCCAACTCTGCCCAATGGTAACTTGAGTTACTACATTGTGAGGTGGCAGCGGCAGCCC
CAGGATGGTTACCTGTACCGGCACAACTACTGCTCCAAAGACACAAATACCCATCAGAAGTACGC
CGATGGTACCATCGACGTGGAGGAGGTGACGGAAAATCCCAAGACAGAAGTGTGTGGTGGTGATA
AAGGGCCATGCTGCGCTTGCCCTAAAACTGAAGCTGAGAAGGCAGGCTGAGAAGGAGGAGGCTGAG
TACCGTAAAGTCTTTGAGAATTTCCTTCACAATTCCATCTTTGTGCCCAGGCCCGAAAGGAGGCG
GAGAGACGTCATGCAAGTGGCCAACACGACCATGTCCAGCCGAAGCAGGAACACCACGGTAGCTG
ACACCTACAATATCACAGACCCGGAGGAGTTCGAGACAGAGTACCCTTCTTTGAGAGCAGAGTG
GATAACAAGGAGAGGACTGTCATCTCCAACCTCCGGCCTTTCACTCTGTACCGCATCGATATCCA
CAGCTGCAACCACGAGGCTGAGAAGCTGGGCTGCAGCGCCTCCAACTTCGTCTTTGCGAGAACCA
TGCCAGCAGAAGGAGCAGATGATATCCCTGGTCCGGTGACCTGGGAGCCAAGACCCGAAAACTCC
ATCTTTTTAAAGTGGCCAGAACCCGAGAACCCCAACGGATTGATCCTAATGTATGAAATTAAATA
CGGGTCGCAAGTCGAGGATCAGCGGGAATGTGTGTCCAGACAGGAGTACAGGAAGTACGGAGGGG
CCAAACTCAACCGTCTAAACCCAGGGAACTATACAGCCCGGATTCAGGCTACCTCCCTCTCTGGG
AATGGGTCATGGACAGATCCTGTGTTCTTCTATGTCCCCCGCCCAAAACGACGTATGAGAACTTCAT
GCATCTGATCATTGCTCTGCCGGTTGCCATCCTGCTGATCGTTGGGGGGCTGGTTATCATGCTGT
ATGTCTTCCATAGAAGAGAAATAACAGCAGGTTGGGCAATGGAGTGCTGTATGCTTCTGTGAAC
CCCGAGTATTTCAGCGCAGCTGATGTGTACGTGCCTGATGAATGGGAGGTAGCTCGAGAGAAGAT
CACCATGAACCGGGAGCTCGGACAAGGGTCCTTTGGGATGGTCTATGAAGGAGTGGCCAAGGGTG
TGGTCAAGGATGAACCCGAAACCAGAGTGGCCATCAAGACGGTAAACGAGGCTGCAAGTATGCGT
GAAAGAATCGAGTTTCTCAACGAGGCCTCGGTGATGAAGGAGTTCAATTGTCACCATGTGGTCCG
GTTGCTGGGTGTGGTATCCCAAGGCCAGCCCACCCTGGTCATCATGGAACTAATGACACGCGGTG
ATCTCAAAAGTTATCTCCGGTCTCTGAGGCCAGAAGTGGAGCAGAATAATCTAGTCCTCATTCCT
CCGAGCTTAAGCAAGATGATCCAGATGGCTGGAGAGATTGCAGATGGCATGGCCTACCTCAATGC
CAACAAGTTCGTCCACAGAGACCTTGCTGCTAGGAACTGCATGGTAGCCGAAGATTTCACAGTCA
AAATTGGAGATTTCGGTATGACACGAGACATCTACGAGACGGACTACTACCGGAAAGGCGGGAAG
GGGTTGCTGCCTGTGCGCTGGATGTCTCCCGAGTCCCTCAAGGATGGTGTCTTCACTCACTATTC
TGATGTCTGGTCCTTCGGGGTCGTCCTCTGGGAGATCGCCACGCTGGCTGAGCAGCCCTACCAGG
GCTTGTCCAACGAGCAAGTTCTTCGTTTCGTCATGGAGGGTGGCCTTCTGGACAAGCCGGACAAC
TGCCCTGATATGCTGTTTGAACTTATGCGCATGTGCTGGCAGTATAACCCCAAGATGCGGCCCTC
CTTCCTGGAGATCATCGGCAGCATCAAGGATGAGATGGAGCCCAGCTTCCAGGAGGTCTCCTTCT
ACTACAGCGAGGAGAACAAGCCTCCCGAGCCAGAGGAGCTGGAGATGGAGCCTGAGAACATGGAG
AGCGTCCCACTGGACCCTTCGGCCTCCTCAGCCTCCCTGCCTCTGCCTGAAGACACTCAGGACA

				CAAGGCTGAGAATGGCCCGGGCCCTGGCGTGCTCGTTCTCCGCGCCAGTTTGATGAGAGACAGC CTTACGCTCACATGAACGGGGGACGCGCCAACGAGAGGGCCTTGCCTCTGCCCCAGTCCTCGACC TGCTGA
429.	constructo de IGF-R1 murino	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKEICGPGIDIRNDYQQLKRLENCTVIEGFLHILLISKAE DYRSYRFPKLTVITEYLLLFRVAGLESLGDLFPNLTVIRGWKLFYNYALVIFEMTNLKDIGLYNL RNITRGAIRIEKNADLCYLSTIDWSLILDAVSNNYIVGNKPPKECGDLCPGTLEEKPMCEKTTIN NEYNYRCWTTNRCQKMCPSVCGKRACTENNECCHPECLGSCHTPDDNTTCVACRHYYYKGVCVPA CPPGTYRFEGWRCVDRDFCANIPNAESSDSDGFVIHDDECMQECPSGFIRNSTQSMYCIPCEGPC PKVCGDEKKTKTIDSVTSAQMLQGCTILKGNLLINIRRGNNIASELENFMGLIEVVTGYVKIRII SHALVSLSFLKNLRLILGEEQLEGNYSFYVLDNQNLQQLWDWNHRNLTVRSGKMYFAFNPKLCVS EIYRMEEVTGTKGRQSKGDINTRNNGERASCESDVLRFTSTTTWKNRIIITWHRYRPPDYRDLIS FTVYYKEAPFKNVTEYDGQDACGSNSWNMVDVDLPPNKEGEPGILLHGLKPWTQYAVYVKAVTLT MVENDHIRGAKSEILYIRTNASVPSIPLDVLSASNSSSQLIVKWNPPTLPNGNLSYYIVRWQRQP QDGYLYRHNYCSKDKIPIRKYADGTIDVEEVTENPKTEVCGGDKGPCCACPKTEAEKQAEKEEAE YRKVFENFLHNSIFVPRPERRRRDVMQVANTTMSSRSRNTTVADTYNITDPEEFETEYPFFESRV DNKERTVISNLRPFTLYRIDIHSCNHEAEKLGCSASNFVFARTMPAEGADDIPGPVTWEPRPENS IFLKWPEPENPNGLILMYEIKYGSQVEDQRECVSRQEYRKYGGAKLNRLNPGNYTARIQATSLSG NGSWTDPVFFYVPAKTTYENFMHLIAIPVAIILIVGGLVIMLYVFHRKRNNSRLGNGVLYASVN PEYFSAADVYVPDEWEVAREKITMNRELGQGSFGMVYEGVAKGVVKDEPETRVAIKTVNEAASMR ERIEFLNEASVMKEFNCHHVVRLLGVVSQGQPTLVIMELMTRGDLKSYLRSLRPEVEQNNLVLIP PSLSKMIQMAGEIADGMAYLNANKFVHRDLAARNCMVAEDFTVKIGDFGMTRDIYETDYYRKGGK GLLPVRWMSPESLKDGVFTTHSDVWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDN CPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEIIGSIKDEMEPSFQEVSFYYSEENKPPEPELEMEPENME SVPLDPSASSASLPLPERHSGHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRANERALPLPQSST C
430.	antigeno de IGF-R1 humano mutado	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATTACAA GGACGACGATGACAAGGAAATCTGTGGGCCCGGCATTGACATCCGCAACGACTATCAGCAGCTGA AGCGCCTGGAAAACTGCACGGTGATCGAGGGCTTCCTCCACATCCTGCTCATCTCCAAGGCCGAG GACTACCGAAGCTACCGCTTCCCCAAGCTCACCGTCATCACTGAGTACTTGCTGCTCTTCCGAGT CGCTGGCCTCGAGAGCCTGGGAGACCTCTTCCCCAACCTCACAGTCATCCGTGGCTGGAAACTCT TCTACAACTACGCACTGGTCATCTTCGAGATGACCAATCTCAAGGATATTGGCTTCTATAATCTG AGGAACATTACTCGGGGGGCCATCAGGATTGAGAAGAACGCCGACCTCTGTTACCTCTCCACCAT AGACTGGTCTCTCATCTTGGATGCCGGTGTCCAATAACTACATTGTGGGGAACAAGCCCCCGAAGG AATGTGGGGACCTGTGTCCAGGGACATTGGAGGAGAAGCCCATGTGTGAGAAGACCACCATCAAC AATGAGTACAACTACCGCTGCTGGACCACACAAATCGCTGCCAGAAAATGTGCCCAAGTGTGCGG GAAGCGAGCCTGCACCGAGAACAACGAGTGCTGCCACCCGGAGTGCCTGGGCAGCTGCCACACAC CGGACGACAACACAACCTGCGTGGCCTGCAGACACTACTACAAAGGCGTGTGTGCCTGCC

TGCCCGCCTGGCACCTACAGGTTCGAGGGCTGGCGCTGTGTGGATCGCGATTTCTGCGCCAACAT			
CCCCAACGCTGAGAGCAGTGACTCGGATGGCTTCGTTATCCACGACGATGAGTGCAT-GCAGGAGT			
GTCCCTCAGGCTTCATCCGCAACAGCACCCAGAGCATGTACTGTATCCCCTGCGAAGGCCCCTGC			
CCCAAGGTCTGTGAGGAAGAAAAGAAACAAAGACCATTGATTCTGTTACTCTGC-CAGATGCT			
CCAAGGATGCACCATCTTCAAGGGCAATTTGCTCATTAACATCCGACGGGGGAATAACATTGCTT			
CAGAGCTGGAGAACTTCATGGGGCTCATCGAGGTGGTGACGGGCTACGTGAAGATCCGCCATTCT			
CATGCCTTGGTCTCCTTGTCCTTCCTAAAAAACCTTCGCCTCATCCTAGGAGAGGAGCAGCTAGA			
AGGGAATTACTCCTTCTACGTCCTCGACAACCAGAACTTGCAGCAACTGTGGGACTGGGACCACC			
GCAACCTGACCATCAAGCAGGGAAAATGTACTTTGCTTTCAATCCCAAATTATGTGTTTCCGAA			
ATTTACCGCATGGAGGGAAGTGACGGGGACTAAAGGGCGCCAAAGCAAAGGGGACATAAACACCAG			
GAACAACGGGGAGAGAGCCTCCTGTGAAAGTGACGTCCTGCATTTCACCTCCACCACCACGTCGA			
AGAATCGCATCATCATAACCTGGCACCGGTACCGGCCCCCTGACTACAGGGATCTCATCAGCTTC			
ACCGTTTACTACAAGGAAGCACCCTTTAAGAATGTCACAGAGTATGATGGGCAGGA-TGCCTGCGG			
CTCCAACAGCTGGAACATGGTGGACGTGGACCTCCCGCCCAACAAGGACGTGGAGCCCCGGCATCT			
TACTACATGGGCTGAAGCCCTGGACTCAGTACGCCGTTTACGTCAAGGCTGTGACCCTCACCATG			
GTGGAGAACGACCATATCCGTGGGGCCAAGAGTGAGATCTTGTACATTCGCACCAA-TGCTTCAGT			
TCCTTCCATTCCCTTGGACGTTCTTTCAGCATCGAACTCCTCTTCTCAGTTAATCG-GAAGTGGA			
ACCCTCCCTCTCTGCCCAACGGCAACCTGAGTTACTACATTGTGCGCTGGCAGCGGCAGCCTCAG			
GACGGCTACCTTTACCGGCACACAATTACTGCTCCCAAAGACACAAATCCCCATCAGGAAGTATGCCGA			
CGGCACCATCGACATTGAGGAGGTCACAGAGAACCCCAAGACTGAGGTGTGTGGTGGGGAGAAAG			
GGCCTTGCTGCGCCTGCCCCCAAAACTGAAGCCGAGAAGCAGGCCGAGAAGGAGGAGGCTGAATAC			
CGCAAAGTCTTTGAGAATTTCCTGCACAACTCCATCTTCGTGCCCCAGACCTGAAAGGAAGCGGAG			
AGATGTCATGCAAGTGGCCAACACCACCATGTCCAGCCGAAGCAGGAACACCACGGCCGCAGACA			
CCTACAACATCACCGACCCGGAAGAGCTGGAGACAGAGTACCCTTTCTTCTTTGAGAGCAGAGTGGAT			
AACAAGGAGAGAACTGTCATTTCTAACCTTCGGCCTTTCACATTGTACCGCATCGA-TATCCACAG			
CTGCAACCACGAGGCTGAGAAGCTGGGCTGCAGCGCCTCCAACTTCGTCTTTGCAAGGACTATGC			
CCGCAGAAGGAGCAGATGACATTCCTGGGCCAGTGACCTGGGAGCCAAGGCCTGAAAACTCCATC			
TTTTTAAAGTGGCCGGAACCTGAGAATCCCAATGGATTGATTCTAATGTATGAAATAAAATACGG			
ATCACAAGTTGAGGATCAGCGAGAATGTGTGTCCAGACAGGAATACAGGAAGTATGGAGAGGGCCA			
AGCTAAACCGGCTAAACCCGGGGAACTACACAGCCCGGATTCAGGCCACATCTCTCT-CTGGGAAT			
GGGTCGTGGACAGATCCTGTGTTCTTCTATGTCCAGGCCAAAACAGGATATGAAAACTTCATCCA			
TCTGATCATCGCTCTGCCCGTCGCTGTTCCTGTTGATCGTGGGAGGGTTGGTGATTAT-GCTGTACG			
TCTTCCATAGAAAGAGAAATAACAGCAGGCTGGGGAATGGAGTGCTGTATGCCTCTGTGAACCCG			
GAGTACTTCAGCGCTGCTGATGTGTACGTTCCTGATGAGTGGGAGGTGGCTCGGGAGAAGATCAC			
CATGAGCCGGGAACTTGGGCAGGGGTCGTTTGGGATGGTCTATGAAGGAGTTGCCAAGGGTGTGG			
TGAAAGATGAACCTGAAACCAGAGTGGCCATTAAAACAGTGAACGAGGCCGCCAAGCATGCGTGAG			
AGGATTGAGTTTCTCAACGAAGCTTCTGTGATGAAGGAGTTCAATTGTCACCATGTGGTGCGATT			

				GCTGGGTGTGGTGTCCCAAGGCCAGCCAACACTGGTCATCATGGAACTGATGACACGGGGCGATC
				TCAAAAGTTATCTCCGGTCTCTGAGGCCAGAAATGGAGAATAATCCAGTCCTAGCACCTCCAAGC
				CTGAGCAAGATGATTCAGATGGCCGGAGAGATTGCAGACGGCATGGCATACCTCAACGCCAATAA
				GTTCGTCCACAGAGACCTTGCTGCCCGGAATTGCATGGTAGCCGAAGATTTCACAGTTCAAAATCG
				GAGATTTGGTATGACGCGAGATATCTATGAGACAGACTATTACCGGAAAGGAGGGAAAGGGCTG
				CTGCCCGTGCGCTGGATGTCTCCTGAGTCCCTCAAGGATGGAGTCTTCACCACTTACTCGGACGT
				CTGGTCCTTCGGGGTCGTCCTCTGGGAGATCGCCACACTGGCCGAGCAGCCCTACCAGGGCTTGT
				CCAACGAGCAAGTCCTTCGCTTCGTCATGGAGGGCGGCCTTCTGGACAAGCCAGACAACTGTCCT
				GACATGCTGTTTGAACTGATGCGCCATGTGCTGGCAGTATAACCCCAAGATGAGGCCTTCCTTCCT
				GGAGATCATCAGCAGCATCAAAGAGGAGATGGAGCCTGGCTTCCGGGAGGTCTCCTTCTACACA
				GCGAGGAGAACAAGCTGCCCGAGCCGGAGGAGCTGGACCTGGAGCCAGAGAACATGGAGAGCGTC
				CCCCTGGACCCCTCGGCCTCCTCGTCCTCCCTGCCACTGCCCCGACAGACACTCAGGACACAAGGC
				CGAGAACGGCCCCGGCCCTGGGGTGCTGGTCCTCCGCGCCAGCTTCGACGAGAGACAGCCTTACG
				CCCACATGAACGGGGGCCGCAAGAACGAGCGGCGCCTTGCCGCTGCCCCAGTCTTCGACCTGCTGA
431.	antigeno de IGF-R1 humano mutado	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKEICGPGIDIRNDYQQLKRLENCTVIEGFLHILLISKAE
				DYRSYRFPKLTVITEYLLLFRVAGLESLGDLFPNLTVIRGWKLFYNYALVIFEMTNLKDIGLYNL
				RNITRGAIRIEKNADLCYLSTIDWSLILDAVSNNYIVGNKPPKECGDLCPGTLEEKPMCEKTTIN
				NEYNYRCWTTNRCQKMCPSVCGKRACTENNECCHPECLGSCHTPDDNTTCVACRHYYKGVCVPA
				CPPGTYRFEGWRCVDRDFCANIPNAESSDSDGFVIHDDECMQECPSGFIRNSTQSMYCIPCEGPC
				PKVCEEEKKTKTIDSVTSAQMLQGCTIFKGNLLINIRRGNNIASELENFMGLIEVVTGYVKIRHS
				HALVSLSFLKNLRLILGEEQLEGNYSFYVLDNQNLQQLWDWDHRNLTIKAGKMYFAFNPKLCVSE
				IYRMEEVTGTKGRQSKGDINTRNNGERASCESDVLHFTSTTTSKNRIITTWHRYRPPDYRDLISF
				TVYYKEAPFKNVTEYDGQDACGSNSWNMVDVDLPPNKDVEPGILLHGLKPWTQYAVYVKAVTLTM
				VENDHIRGAKSEILYIRTNASVPSIPLDVLSASNSSSQLIVKWNPPSLPNGNLSYYIVRWQRQPQ
				DGYLYRHNYCSKDKIPIRKYADGTIDIEEVTENPKTEVCGGEKGPCCACPKTEAEKQAEKEEAEY
				RKVFENFLHNSIFVPRPERKRRDVMQVANTTMSSRSRNTTAADTYNITDPEELETEYPFFESRVD
				NKERTVISNLRPFTLYRIDIHSCNHEAEKLGCSASNFVFARTMPAEGADDIPGPVTWEPRPENSI
				FLKWPEPENPNGLILMYEIKYGSQVEDQRECVSRQEYRKYGGAKLNRLNPGNYTARIQATSLSGN
				GSWTDPVFFYVQAKTGYENFIHLIIALPVAVLLIVGGLVIMLYVFHRKRNNSRLGNGVLYASVNP
				EYFSAADVYVPDEWEVAREKITMSRELGQGSFGMVYEGVAKGVVKDEPETRVAIKTVNEAASMRE
				RIEFLNEASVMKEFNCHHVVRLLGVVSQGQPTLVIMELMTRGDLKSYLRSLRPEMENNPVLAPPS
				LSKMIQMAGEIADGMAYLNANKFVHRDLAARNCMVAEDFTVKIGDFGMTRDIYETDYYRKGGKGL
				LPVRWMSPESLKDGVFTTYSDVWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCP
				DMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEIISSIKEEMEPGFREVSFYYSEENKLPEPEELDLEPENMESV
				PLDPSASSSSLPLPDRHSGHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRKNERALPLPQSSTC
432.	antigeno de IGF-R1 murino mutado	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATTACAA
				GGACGACGATGACAAGGAAATCTGCGGGCCAGGCATCGACATCCGCAACGACTATCAGCAGCTGA

AGCGCCTGGAGAACTGCACGGTGATCGAGGGCTACCTCCACATCCTGCTCATCTCCAAGGCCGAG			
GACTACCGCAGCTACCGCTTCCCCAAGCTCACGGTCATTACCGAGTACTTGCTGCTGTTCCGAGT			
GGCTGGCCTCGAGAGCCTCGGAGACCTCTTCCCCAACCTCACGGTCATCCGCGGCTGGAAACTCT			
TCTACAACTACGCCCCTGGTCATCTTCGAGATGACCAATCTCAAGGATATTGGGCTTCACAACCTG			
AGGAACATTACTCGGGGGGCCATCAGGATTGAGAAAAATGCTGACCTCTGTTACCTCTCCACTGT			
GGACTGGTCCCTGATCCTGGATGCCGGTGTCCAATAACTACATTGTGGGGAATAAGCCCCCAAAGG			
AATGTGGGGACCTGTGTCCAGGGACCATGGAGGAGAAGCCGATGTGTGAGAAGACCACCATCAAC			
AATGAGTACAACTACCGCTGCTGGACCACAAACCGCTGCCAGAAAATGTGCCCAAGCACGTGTGG			
GAAGCGGCGTGCACCGAGAACAATGAGTGCTGCCACCCCGAGTGCCTGGGCAGCTGCAGCGCGC			
CTGACAACGACACGGCCTGTGTAGCTTGCCGCCACTACTATGCCGGTGTCTGTGTGCCTGCC			
TGCCCGCCCAACACCTACAGGTTTGAGGGCTGGCGCTGTGTGGACCGTGACTTCTGCGCCAACAT			
CCTCAGCGCCGAGAGCAGCGACTCCGAGGGGTTTGTGATCCACGACGGCGAGTGCATGCAGGAGT			
GCCCCTCGGGCTTCATCCGCAACGGCAGCCAGAGCATGTACTGCATCCCTTGTGAAGGTCCTTGC			
CCGAAAGTCTGCGGCGATGAAGAGAAGAAAACGAAAACCATCGATTCGGTGACTTCTGCTCAAAT			
GCTCCAAGGATGCACCATCCTGAAGGGCAATCTGCTTATTAACATCCGGAGAGGCAATAACATTG			
CCTCGGAGTTGGAGAACTTCATGGGGCTCATCGAGGTGGTGACCGGCTACGTGAAGATCCGCCAT			
TCTCATGCCTTGGTCTCCTTGTCCTTCCTGAAGAACCTTCGTCTCATCTTAGGAGAGGAGCAGCT			
GGAAGGGAACTACTCCTTCTATGTCCTAGACAACCAGAACTTGCAGCAGCTGTGGGACTGGAACC			
ACCGGAACCTGACCGTCAGGTCCGGAAAGATGTACTTTGCTTTCAATCCCAAGCTGTGTCTCC			
GAAATTTACCGCATGGAGGAAGTGACCGGAACCAAGGGACGCCAGAGCAAAGGGACATAAACAC			
CAGGAACAACGGAGAGCGAGCTTCCTGTGAAAGTGATGTTCTCCGTTTCACCTCCACCACGACCT			
GGAAGAACCGAATCATCATAACGTGGCACCGGTACCGGCCGCCGGACTACCGGGATCTCATCAGC			
TTCACAGTTTACTACAAGGAGGCACCATTTAAAAACGTTACGGAATATGACGGGCAGGATGCCTG			
TGGCTCCAACAGCTGGAACATGGTGGATGTAGACCTGCCTCCCGAACAAGGAGGGCGAGCCTGGCA			
TTTTACTGCATGGGCTGAAGCCCTGGACCCAGTATGCTGTCTATGTCAAGGCTGTGACCCTCACC			
ATGGTGGAAAACGACCATATCCGTGGGGCCAAAAGTGAAATCTTGTACATTCGCACCAATGCTTC			
AGTCCCTTCCATTCCCCTAGATGTCCTCTCAGCATCAAACTCTTCCTCTCAGCTGACTTGTGAAGT			
GGAATCCTCCCAACTCTGCCCAATGGTAACTTGAGTTACTACATTGTGAGGTGGCAGCGGCAGCCC			
CAGGATGGTTACCTGTACCGGCACAACTACTGCTCCAAAGACAAAATACCCATCAGAAAGTACGC			
CGATGGTACCATCGACGTGGAGGAGGTGACGGAAAATCCCAAGACAGAAGTGTGTGGTGGTGATA			
AAGGGCCATGCTGCGCTTGCCCTAAAACTGAAGCTGAGAAGCAGGCTGAGAAGGAGGAGGCTGAG			
TACCGTAAAGTCTTTGAGAATTTCCTTCACAATTCCATCTTTGTGCCCAGGCCCCGAAAGGAGGCG			
GAGAGACGTCATGCAAGTGGCCAACACGACCATGTCCAGCCGAAGCAGGAACACCACGGTAGCTG			
ACACCTACAATATCACAGACCCGGAGGAGTTCGAGACAGAGTACCCTTTCTTTGAGAGCAGAGTG			
GATAACAAGGAGAGGACTGTCATCTCCAACCTCCGGCCTTTCACTCTGTACCGCATCGATATCCA			
CAGCTGCAACCACGAGGCTGAGAAGCTGGGCTGCAGCGCCTCCAACTTCGTCTTTGCGAGAACCA			
TGCCAGCAGAAGGAGCAGATGATATCCCTGGTCCGGTGACCTGGGAGCCAAGACCCGAAAACTCC			

				ATCTTTTTAAAGTGGCCAGAACCCGAGAACCCCAACGGATTGATCCTAATGTATGAAATTAAATA
				CGGGTCGCAAGTCGAGGATCAGCGGGAATGTGTGTCCAGACAGGAGTACAGGAAGTACGGAGGGG
				CCAAACTCAACCGTCTAAACCCAGGGAACTATACAGCCCGGATTCAGGCTACCTCCCTCTCTGGG
				AATGGGTCATGGACAGATCCTGTGTTCTTCTATGTCCCCGCCAAAACGACGTATGAGAACTTCAT
				GCATCTGATCATTGCTCTGCCGGTTGCCATCCTGCTGATCGTTGGGGGGCTGGTTATCATGCTGT
				ATGTCTTCCATAGAAAGAGAAATAACAGCAGGTTGGGCAATGGAGTGCTGTATGCTTCTGTGAAC
				CCCGAGTATTTCAGCGCAGCTGATGTGTACGTGCCTGATGAATGGGAGGTAGCTCGAGAGAAGAT
				CACCATGAACCGGGAGCTCGGACAAGGGTCCTTTGGGATGGTCTATGAAGGAGTGGCCAAGGGTG
				TGGTCAAGGATGAACCCGAAACCAGAGTGGCCATCAAGACGGTAAACGAGGCTGCAAGTATGCGT
				GAAAGAATCGAGTTTCTCAACGAGGCCTCGGTGATGAAGGAGTTCAATTGTCACCATGTGGTCCG
				GTTGCTGGGTGTGGTATCCCAAGGCCAGCCCACCCTGGTCATCATGGAACTAATGACACGCGGTG
				ATCTCAAAGTTATCTCCGGTCTCTGAGGCCAGAAGTGGAGCAGAATAATCTAGTCCTCATTCCT
				CCGAGCTTAAGCAAGATGATCCAGATGGCTGGAGAGATTGCAGATGGCATGGCCTACCTCAATGC
				CAACAAGTTCGTCCACAGAGACCTTGCTGCTAGGAACTGCATGGTAGCCGAAGATTTCACAGTCA
				AAATTGGAGATTTCGGTATGACACGAGACATCTACGAGACGGACTACTACCGGAAAGGCGGGAAG
				GGGTTGCTGCCTGTGCGCTGGATGTCTCCCGAGTCCCTCAAGGATGGTGTCTTCACTCACTATTC
				TGATGTCTGGTCCTTCGGGGTCGTCCTCTGGGAGATCGCCACGCCTGGCTGAGCAGCCCTACCAGG
				GCTTGTCCAACGAGCAAGTTCTTCGTTTCGTCATGGAGGGTGGCCTTCTGGACAAGCCGGACAAC
				TGCCCTGATATGCTGTTTGAACTTATGCGCATGTGCTGGCAGTATAACCCCAAGATGCGCCCTC
				CTTCCTGGAGATCATCGGCAGCATCAAGGATGAGATGGAGCCCAGCTTCCAGGAGGTCTCCTTCT
				ACTACAGCGAGGAGAACAAGCCTCCCGAGCCAGAGGAGCTGGAGATGGAGCCTGAGAACATGGAG
				AGCGTCCCACTGGACCCTTCGGCCTCCTCAGCCTCCCTGCCTCTGCCTGAAAGACACTCAGGACA
				CAAGGCTGAGAATGGCCCGGGCCCTGGCGTGCTCGTTCTCCGCGCCAGTTTTGATGAGAGACAGC
				CTTACGCTCACATGAACGGGGGACCGCCCAACGAGAGGCCTTGCCTCTGCCCCAGTCCTCGACC
				TGCTGA
433.	antigeno de IGF-R1 murino mutado	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKEICGPGIDIRNDYQQLKRLENCTVIEGYLHILLISKAE
				DYRSYRFPKLTVITEYLLLFRVAGLESLGDLFPNLTVIRGWKLFYNYALVIFEMTNLKDIGLYNL
				RNITRGAIRIEKNADLCYLSTVDWSLILDAVSNNYIVGNKPPKECGDLCPGTMEEKPMCEKTTIN
				NEYNYRCWTTNRCQKMCPSTCGKRACTENNECCHPECLGSCSAPDNDTACVACRHYYYAGVCVPA
				CPPNTYRFEGWRCVDRDFCANILSAESSDSEGFVIHDGECMQECPSGFIRNGSQSMYCIPCEGPC
				PKVCGDEEKKTKTIDSVTSAQMLQGCTILKGNLLINIRRGNNIASELENFMGLIEVVTGYVKIRH
				SHALVSLSFLKNLRLILGEQLEGNYSFYVLDNQNLQQLWDWNHRNLTVRSGKMYFAFNPKLCVS
				EIYRMEEVTGTKGRQSKGDINTRNNGERASCESDVLRFTSTTTWKNRIITWHRYRPPDYRDLIS
				FTVYYKEAPFKNVTEYDGQDACGSNSWNMVDVDLPPNKEGEPGILLHGLKPWTQYAVYVKAVTLT
				MVENDHIRGAKSEILYIRTNASVPSIPLDVLSASNSSSQLIVKWNPPTLPNGNLSYYIVRWQRQP
				QDGYLYRHNYCSKDKIPIRKYADGTIDVEEVTENPKTEVCGGDKGPCCACPKTEAEKQAEKEEAE
				YRKVFENFLHNSIFVPRPERRRRDVMQVANTTMSSRSRNTTVADTYNITDPEEFETEYPFFESRV

				DNKERTVISNLRPFTLYRIDIHSCNHEAEKLGCSASNFVFARTMPAEGADDIPGPVTWEPRPENS
				IFLKWPEPENPNGLILMYEIKYGSQVEDQRECVSRQEYRKYGGAKLNRLNPGNYTARIQATSLSG
				NGSWTDPVFFYVPAKTTYENFMHLIIALPVAILLIVGGLVIMLYVFHRKRNNSRLGNGVLYASVN
				PEYFSAADVYVPDEWEVARERITMNRELGQGSFGMVYEGVAKGVVKDEPETRVAIKTVNEAASMR
				ERIEFLNEASVMKEFNCHHVVRLLGVVSQGQPTLVIMELMTRGDLKSYLRSLRPEVEQNNLVLIP
				PSLSKMIQMAGEIADGMAYLNANKFVHRDLAARNCMVAEDFTVKIGDFGMTRDIYETDYYRKGGK
				GLLPVRWMSPESLKDGVFTTHSDVWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDN
				CPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEIIGSIKDEMEPSFQEVSFYYSEENKPPEPELEMEPENME
				SVPLDPSASSASLPLPERHSGHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRANERALPLPQSST
				C
434.	IGF-R1 de macaco	artificial	nt	ATGAAGTCTGGCTCTGGAGAAGGGTCCCCGACCTCGCTGTGGGGGCTCCTGTTTCTCTCCGCCGC
				GCTCTCGCTCTGGCCGACGAGTGGAGAAATCTGTGGGCCGGCATCGACATCCGCAACGACTATC
				AGCAGCTGAAGCGCCTGGAGAACTGCACGGTGATCGAGGGCTACCTCCACATCCTGCTCATCTCC
				AAGGCCGAGGACTACCGCAGCTACCGCTTCCCCAAGCTCACGGTCATCACCGAGTACTTGCTGTT
				GTTCCGAGTGGCTGGCCTAGAGAGCCTCGGAGACCTGTTCCCCAACCTCACGGTAATCCGCGGCT
				GGAAACTCTTCTACAACTACGCCCCTGGTCATCTTTGAGATGACCAATCTCAAGGATATTGGGCTT
				TACAACCTGAGGAACATTACTCGGGGGGCCATCAGGATTGAGAAAAATGCTGACCTCTGTTACCT
				CTCCACTGTGGACTGGTCCCCTGATCCTGGATGCAGTGTCCAATAACTACATTGTGGGGAATAAGC
				CCCCAAGGAATGCGGGGACCCTGTGTCCGGGGACCATGGAGGAGAAGCCGATGTGCGAGAAGACC
				ACCATCAACAATGAGTACAACTACCGCTGCTGGACCACACAAACCGCTGCCAGAAAATGTGCCCGAG
				TGCCTGTGGGAAGAGGGCATGCACCGAGAACAACGAGTGCTGCCACCCCCGAGTGCCTGGGCAGCT
				GCAGCGCGCCTGACAACGACACGGCCTGTGTAGCTTGCCGCCACTACTACTACGCCGGTGTCTGC
				GTGCCTGCCTGCCCGCCCAACACCTACAGGTTTGAGGGCTGGCGCTGTGTGGACCGTGACTTCTG
				CGCCAACATCCTCAGCGCCGAGAGCAGCGACTCCGAGGGTTTCGTGATCCACGACGGCGAGTGCA
				TGCAGGAGTGCCCCTCAGGCTTCATCCGCAACGGCAGCCAGAGCATGTACTGCATCCCTTGTGAA
				GGTCCTTGCCCCCAAGGTCTGTGAGGAAGAAAAGAAAACAAAGACCATTGATTCTGTTACTTCTGC
				TCAGATGCTCCAAGGATGCACCATCTTCAAGGGCAATTTGCTCATTAACATCCGACGGGGGAATA
				ACATTGCTTCAGAACTGGAGAACTTCATGGGGCTCATCGAGGTGGTGACGGGCTACGTGAAGATC
				CGCCATTCCCATGCCTTGGTCTCCTTGTCCTTCCTAAAAAACCTTCGCCTCATCTTAGGAGAGGA
				GCAGCTAGAAGGGAATTACTCCTTCTACGTCCTCGACAACCAGAACTTGCAGCAACTATGGGACT
				GGGACCACCGCAACCTGACCATCAAAGCAGGGAAATGTACTTTGCTTTCAATCCCAAATTGTGT
				GTTTCGGAAATTTACCGCATGGAGGAAGTGACGGGGACTAAAGGGCGCCAAAGCAAAGGGGACAT
				AAACACCAGGAACAACGGGGAAAGAGCCTCCTGTGAAAGTGACGTCCTGCATTTCACCTCCACCA
				CCACGTGGAAGAATCGCATCATCATAACCTGGCACCGGTACCGGCCCCCTGACTACAGGGATCTC
				ATCAGCTTCACCGTTACTACAAGGAAGCACCTTTTAAGAATGTCACGGAGTATGACTGGGCAGGA
				TGCCTGCGGCTCCACACAGCTGGAACATGGTGGATGTGGACCTCCCGCCCAACAAGGACGTGGAGC
				CCGGCATCTTACTGCATGGCGTGAAGCCCTGGACTCAGTACGCCGTTTACGTCAAGGCTGTGACC

CTCACCATGGTGGAGAACGACCATATCCGTGGGGCCAAGAGTGAGATCTTGTACATCGCACCAA
TGCTTCAGTTCCTTCCATTCCCTTGGACGTTCTTTCAGCATCGAACTCCTCTTCTCAGTTAATCG
TGAAGTGGAACCCTCCCTCTCTGCCCAACGGCAACCTGAGTTACTACATTGTGCGCTGGCAGCGG
CAGCCTCAGGACGGCTACCTTACCGGCACAATTACTGCTCCAAAGACAAAATCCCCATCAGGAA
GTATGCCGACGGCACCATTGACATTGAGGAGGTCACAGAGAACCCGAAGACTGAGGTGTGGTG
GAGAGAAGGGCCTTGCTGCGCCTGCCCCAAAACTGAAGCTGAGAAGCAGGCCGAGAAGGAGGAG
GCTGAGTACCGCAAAGTCTTTGAGAATTTCCTGCACAACTCCATCTTTGTGCCCAGACCTGAAAG
GAAGCGGAGAGATGTCATGCAAGTGGCCAACACCACCATGTCCAGCCGAAGCAGGAACACCACGG
TGGCAGACACCTACAACATCACAGATCTGGAAGAGGCTAGAGACAGAGTACCCTTTCTTGAGAGC
AGAGTGGATAATAAGGAGAGAACTGTCATTTCTAACCTTCGGCCTTTCACATTGTACCGCATTGA
TATCCACAGCTGCAACCACGAGGCTGAGAAACTGGGCTGCAGCGCCTCCAACTTTGTCTTTGCAA
GGACTATGCCTGCAGAAGGAGCAGATGACATTCCTGGGCCAGTGACCTGGGAGCCAAGGCCTGAA
AACTCCATCTTTTTAAAGTGGCCAGAACCTGAGAATCCCAATGGATTGATTCTAATGTATGAAAT
AAAATACGGATCACACAAGTTGAGGATCAGCGAGAATGTGTGTCCAGACAGGAATACAGGAAGTATG
GAGGGGCCAAGCTAAACCGGCTAAACCCAGGGAACTACACAGCCCGGATTCAGGCTACATCTCTC
TCTGGGAATGGGTCGTGGACAGATCCTGTGTTCTTCTATGTCCAGGCCAAAACAGGATATGAAAA
CTTCATCCATCTGATCATCGCTCTGCCCGTCGCTGTCCTGTTGATCGTGGGAGGGTTGGTGATCA
TGCTGTACGTCTTCCATAGAAAGAGAAATAACAGCAGGCTGGGGAATGGAGTGCTGTACGCGTCT
GTGAACCCGGAGTACTTCAGCGCTGCGGATGTGTACGTTCCTGATGAGTGGCGAGGTGGCTCGGGA
GAAGATCACCATGAGCCGGGAACTTGGGCAGGGGTCGTTTGGGATGGTCTATGAAGGAGTTGCCA
AGGGTGTGGTGAAAGACGAACCTGAAACCAGAGTGGCCATTAAAACAGTGAACGAGGCCGCGAGC
ATGCGTGAAAGGATCGAGTTTCTCAACGAGGCTTCTGTGATGAAGGAGTTCAATTGTCACCATGT
GGTGCGGTTGCTGGGTGTGGTCCCAGGGCCAGCCAACGCTGGTCATCATGGAACTGATGACGC
GGGGCGATCTCAAAAGTTATCTCCGGTCTCTGAGGCCAGAAATGGAGAATAATCCAGTCCTAGCA
CCTCCAAGCCTAAGCAAGATGATTCAGATGGCTGGAGAGATTGCAGACGGCATGGCATACCTCAA
CGCCAACACAAGTTCGTCCACAGAGACCTTGCTGCCCGGAATTGCATGGTAGCCGAGGATTTCACAG
TCAAAATTGGAGATTTTGGGATGACGCGAGATATCTATGAGACAGACTATTACCGGAAAGGAGGG
AAAGGGCTGTTGCCCGTGCGCTGGATGTCTCCCGAGTCCCTCAAGGATGGAGTCTTCACCACTTA
CTCGGACGTCTGGTCCTTCGGGGTTGTCCTCTGGGAGATCGCCACACTGGCCGAGCAGCCCTACC
AGGGCTTGTCCAACGAGCAAGTCCTTCGCTTCGTCATGGAGGGCGGCCTTCTGGACAAGCCAGAC
AACTGCCCCGACATGCTGTTTGAATTGATGCGCATGTGCTGGCAGTACAACCCCAAGATGAGGCC
TTCCTTCCTGGAGATCATCAGCAGCATCAAAGACGAGATGGAGCCTGGCTTCCGGGAGGTCTCCT
TCTACTACAGTGAGGAGAACAAGCTGCCCGAGCCGGAGGAGCTGGACCTGGAGCCAGAGAACATG
GAGAGCGTCCCCCCTGGACCCCTCGGCCTCCTCGTCCTCCCTGCCACTGCCCGACAGACACTCAGG
ACACAAGGCCGAGAACGGCCCCGGCCCTGGAGTGCTGGTGCTCCGCGCCAGCTTCGATGAGAGAC
AGCCTTACGCACACATGAACGGTGGCCGCAAGAACGAGCGGGCCTTGCCGCTGCCCCAGTCTTCG
ACCTGCTGA

435.	IGF-R1 de macaco	artificial	aa	MKSGSGEGSPTSLWGLLFLSAALSLWPTSGEICGPGIDIRNDYQQLKRLENCTVIEGYLHILLIS KAEDYRSYRFPKLTVITEYLLLFRVAGLESLGDLFPNLTVIRGWKLFYNYALVIFEMTNLKDIGL YNLRNITRGAIRIEKNADLCYLSTVDWSLILDAVSNNYIVGNKPPKECGDLCPGTMEEKPMCEKT TINNEYNYRCWTTNRCQKMCPSACGKRACTENNECCHPECLGSCSAPDNDTACVACRHYYYAGVC VPACPPNTYRFEGWRCVDRDFCANILSAESSDSEGFVIHDGECMQECPSGFIRNGSQSMYCIPCE GPCPKVCEEEKKTKTIDSVTSAQMLQGCTIFKGNLLINIRRGNNIASELENFMGLIEVVTGYVKI RHSHALVSLSFLKNLRLILGEEQLEGNYSFYVLDNQNLQQLWDWDHRNLTIKAGKMYFAFNPKLC VSEIYRMEEVTGTKGRQSKGDINTRNNGERASCESDVLHFTSTTTWKNRIITWHRYRPPDYRDL ISFTVYYKEAPFKNVTEYDGQDACGSNSWNMVDVDLPPNKDVEPGILLHGLKPWTQYAVYVKAVT LTMVENDHIRGAKSEILYIRTNASVPSIPLDVLSASNSSSQLIVKWNPPSLPNGNLSYYIVRWQR QPQDGYLYRHNYCSKDKIPIRKYADGTIDIEEVTENPKTEVCGGEKGPCCACPKTEAEKQAEKEE AEYRKVFENFLHNSIFVPRPERKRRDVMQVANTTMSSRSRNTTVADTYNITDLEELETEYPFFES RVDNKERTVISNLRPFTLYRIDIHSCNHEAEKLGCSASNFVFARTMPAEGADDIPGPVTWEPRPE NSIFLKWPEPENPNGLILMYEIKYGSQVEDQRECVSRQEYRKYGGAKLNRLNPGNYTARIQATSL SGNGSWTDPVFFYVQAKTGYENFIHLIIALPVAVLLIVGGLVIMLYVFHRKRNNSRLGNGVLYAS VNPEYFSAADVYVPDEWEVAREKITMSRELGQGSFGMVYEGVAKGVVKDEPETRVAIKTVNEAAS MRERIEFLNEASVMKEFNCHHVVRLLGVVSQGQPTLVIMELMTRGDLKSYLRSLRPEMENNPVLA PPSLSKMIQMAGEIADGMAYLNANKFVHRDLAARNCMVAEDFTVKIGDFGMTRDIYETDYYRKGG KGLLPVRWMSPESLKDGVFTTYSDVWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPD NCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEIISSIKDEMEPGFREVSFYYSEENKLPEPEELDLEPENM ESVPLDPSASSSSLPLPDRHSGHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRKNERALPLPQSS TC
436.	cuatro dominios de Ig de c-MET humano extracelular	humano	aa	PAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICGWDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVG PAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISI GGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGG STITGVGKNLNSVSVPRMVINVHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFM LDGILSKYFDLIYVHNPVFKPFEKPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHL HSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVI
437.	dominio rico en cisteína de c-MET humano extracelular	humano	aa	CRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQIC
438.	cadena beta de un dominio sema de c-MET humano extracelular	humano	aa	STKKEVFNILQAAYVSKPGAQLARQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVND FFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMGQFSEV LLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYT LVITGKKITKIPLNGLG
439.	dominio de c-MET humano extracelular	humano	aa	ECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPV LEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYDDQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADI

				QSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRL KETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNNFIYFLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSI NSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLARQIGASLNDDILFGVFAQS KPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRD EYRTEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNF LLDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDK CVRSEECLSGTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICGWDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNES CTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTL LTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYR EDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVINVHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTP SLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPVFKPFEKPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEA VKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVIVQPDQNF
440.	dominio de mucina de endosialina humana extracelular	humano	aa	ASQDLGDELLDDGEDEEDEDEAWKAFNGGWTEMPGILMMEPTQPPDFALAYRPSFPEDREPQIPY PEPTWPPPLSAPRVPYHSSVLSVTRPVVVSATHPTLPSAHQPPVIPATHPALSRDHQIPVIAANY PDLPSAYQPGILSVSHSAQPPAHQPPMISTKYPELFPAHQSPMFPDTRVAGTQTTTHLPGIPPNH APLVTTLGAQLPPQAPDALVLRTQATQLPIIPTAQPSLTTTSRSPVSPAHQISVPAATQPAALPT LLPSQSPTNQTSPISPTHPHSKAPQIPREDGPSPKLALWLPSPAPTAAPTALGEAGLAEHSQRDD R
441.	tres dominios similares a EGF de endosialina humana extracelular	humano	aa	CSPDNGGCEHECVEEVDGHVSCRCTEGFRLAADGRSCEDPCAQAPCEQQCEPGGPQGYSCHCRLG FRPAEDDPHRCVDTDECQIAGVCQQMCVNYVGGFECYCSEGHELEADGISC
442.	dominio Sushi/SCR/ CCP de endosialina humana extracelular	humano	aa	PAVYTTPFHLVSTEFEWLPFGSVAAVQCQAGRGASLLCVKQPEGGVGWSRAGPLC
443.	dominio de endosialina humana extracelular	humano	aa	WAAEPRAACGPSSCYALFPRRRTFLEAWRACRELGGDLATPRTPEEAQRVDSLVGAGPASRLLWI GLQRQARQCQLQRPLRGFTWTTGDQDTAFTNWAQPASGGPCPAQRCVALEASGEHRWLEGSCTLA VDGYLCQFGFEGACPALQDEAGQAGPAVYTTPFHLVSTEFEWLPFGSVAAVQCQAGRGASLLCVK QPEGGVGWSRAGPLCLGTGCSPDNGGCEHECVEEVDGHVSCRCTEGFRLAADGRSCEDPCAQAPC EQQCEPGGPQGYSCHCRLGFRPAEDDPHRCVDTDECQIAGVCQQMCVNYVGGFECYCSEGHELEA DGISCSPAGAMGAQASQDLGDELLDDGEDEEDEDEAWKAFNGGWTEMPGILWMEPTQPPDFALAY RPSFPEDREPQIPYPEPTWPPPLSAPRVPYHSSVLSVTRPVVVSATHPTLPSAHQPPVIPATHPA LSRDHQIPVIAANYPDLPSAYQPGILSVSHSAQPPAHQPPMISTKYPELFPAHQSPMFPDTRVAG TQTTTHLPGIPPNHAPLVTTLGAQLPPQAPDALVLRTQATQLPIIPTAQPSLTTTSRSPVSPAHQ ISVPAATQPAALPTLLPSQSPTNQTSPISPTHPHSKAPQIPREDGPSPKLALWLPSPAPTAAPTA LGEAGLAEHSQRDDR
444.	tres dominios de	humano	aa	SDVLHFTSTTTSKNRIIITWHRYRPPDYRDLISFTVYYKEAPFKNVTEYDGQDACGSNSWNMVDV

	fibronectina tipo III de IGF-R1 humano extracelular			DLPPNKDVEPGILLHGLKPWTQYAVYVKAVTLTMVENDHIRGAKSEILYIRTNASVPSIPLDVLS ASNSSSQLIVKWNPPSLPNGNLSYYIVRWQRQPQDGYLYRHNYCSKDKIPIRKYADGTIDIEEVT ENPKTEVCGGEKGPCCACPKTEAEKQAEKEEAEYRKVFENFLHNSIFVPRPERKRRDVMQVANTT MSSRSRNTTAADTYNITDPEELETEYPFFESRVDNKERTVISNLRPFTLYRIDIHSCNHEAEKLG CSASNFVFARTMPAEGADDIPGPVTWEPRPENSIFLKWPEPENPNGLILMYEIKYGSQVEDQREC VSRQEYRKYGGAKLNRLNPGNYTARIQATSLSGNGSWTDPVFFYVQAKTGYENFIHL
445.	dominio L2 de IGF-R1 humano extracelular	humano	aa	KVCEEEKKTKTIDSVTSAQMLQGCTIFKGNLLINIRRGNNIASELENFMGLIEVVTGYVKIRHSH ALVSLSFLKNLRLILGEEQLEGNYSFYVLDNQNLQQLWDWDHRNLTIKAGKMYFAFNPKLCVSEI YRMEEVTGTKGRQSKGDINTRNNGERASCE
446.	dominio de IGF-R1 humano extracelular	humano	aa	EICGPGIDIRNDYQQLKRLENCTVIEGYLHILLISKAEDYRSYRFPKLTVITEYLLLFRVAGLES LGDLFPNLTVIRGWKLFYNYALVIFEMTNLKDIGLYNLRNITRGAIRIEKNADLCYLSTVDWSLI LDAVSNNYIVGNKPPKECGDLCPGTMEEKPMCEKTTINNEYNYRCWTTNRCQKMCPSTCGKRACT ENNECCHPECLGSCSAPDNDTACVACRHYYYAGVCVPACPPNTYRFEGWRCVDRDFCANILSAES SDSEGFVIHDGECMQECPSGFIRNGSQSMYCIPCEGPCPKVCEEEKKTKTIDSVTSAQMLQGCTI FKGNLLINIRRGNNIASELENFMGLIEVVTGYVKIRHSHALVSLSFLKNLRLILGEEQLEGNYSF YVLDNQNLQQLWDWDHRNLTIKAGKMYFAFNPKLCVSEIYRMEEVTGTKGRQSKGDINTRNNGER ASCESDVLHFTSTTTSKNRIIITWHRYRPPDYRDLISFTVYYKEAPFKNVTEYDGQDACGSNSWN MVDVDLPPNKDVEPGILLHGLKPWTQYAVYVKAVTLTMVENDHIRGAKSEILYIRTNASVPSIPL DVLSASNSSSQLIVKWNPPSLPNGNLSYYIVRWQRQPQDGYLYRHNYCSKDKIPIRKYADGTIDI EEVTENPKTEVCGGEKGPCCACPKTEAEKQAEKEEAEYRKVFENFLHNSIFVPRPERKRRDVMQV ANTTMSSRSRNTTAADTYNITDPEELETEYPFFESRVDNKERTVISNLRPFTLYRIDIHSCNHEA EKLGCSASNFVFARTMPAEGADDIPGPVTWEPRPENSIFLKWPEPENPNGLILMYEIKYGSQVED QRECVSRQEYRKYGGAKLNRLNPGNYTARIQATSLSGNGSWTDPVFFYVQAKTGYENFIHL
447.	dominio de PSMA humano extracelular	humano	aa	KSSNEATNITPKHNMKAFLDELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSV ELAHYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGD LVYVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPG VKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQ KLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEP DRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTE WAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWT KKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVE KFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVS FDSLFSAVKNFTEIASKFSERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYA PSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA
448.	dominio de FAPα humana extracelular	humano	aa	RPSRVHNSEENTMRALTLKDILNGTFSYKTFFPNWISGQEYLHQSADNNIVLYNIETGQSYTILS NRTMKSVNASNYGLSPDRQFVYLESDYSKLWRYSYTATYYIYDLSNGEFVRGNELPRPIQYLCWS PVGSKLAYVYQNNIYLKQRPGDPPFQITFNGRENKIFNGIPDWVYEEEMLATKYALWWSPNGKFL

				AYAEFNDTDIPVIAYSYYGDEQYPRTINIPYPKAGAKNPVVRIFIIDTTYPAYVGPQEVPVPAMI ASSDYYFSWLTWVTDERVCLQWLKRVQNVSVLSICDFREDWQTWDCPKTQEHIEESRTGWAGGFF VSTPVFSYDAISYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQITSGKWEAINIFRVTQDSLFYSSNEFE EYPGRRNIYRISIGSYPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASFSDYAKYYALVCYGPGIP-STLHDGRT DQEIKILEENKELENALKNIQLPKEEIKKLEVDEITLWYKMILPPQFDRSKKYPLL-QVYGGPCS QSVRSVFAVNWISYLASKEGMVIALVDGRGTAFQGDKLLYAVYRKLGVYEVEDQITAVRKFIEMG FIDEKRIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGLFKCGIAVAPVSSWEYYASVYTERFMGLPTKDDNLEH YKNSTVMARAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAKALVNAQVDFQAMWYSDQNHGLSGLST NHLYTHMTHFLKQCFSLSD
449.	cebador 5'P6-VH-A-XhoI	artificial	aa	CTT GAT CTC GAG TCC GGC SCT GAG STG RWG AAG CCT GGC GCC TCC GTG AAG RTG TCC TGC AAG GCC TCC GGC TAC
450.	cebador 3'P6-VH-B	artificial	aa	CCA TTC CAG CMS CTG GCC GGG TKY CTG TYT CAC CCA GTG CAT CAC GTA GCC GGT GAA GGT GTA GCC GGA GGC CTT GCA
451.	cebador 5'P6-VH-C	artificial	aa	CCC GGC CAG SKG CTG GAA TGG ATS GGC TAC ATC AAC CCT TAC AAC GAC GTG ACC CGG TAC AAC GGC AAG TTC AAG
452.	cebador 3'P6-VH-D	artificial	aa	TTC CAT GTA GGC GGT GGA GGM GKA CKT GTC KCT GGT AAK GGT GRC TYT GCC CTT GAA CTT GCC GTT GTA
453.	cebador 5'P6-VH-E	artificial	aa	TCC ACC GCC TAC ATG GAA CTG TCC RGC CTG ASG TCT GAG GAC ACC GCC GTG TAC TAC TGC GCC AGG GGC
454.	cebador 3'P6-VH-F-BstEII	artificial	aa	CGA TAC GGT GAC CAG AGT GCC TCT GCC CCA GGA GTC GAA GTA GTA CCA GTT CTC GCC CCT GGC GCA GTA GTA
455.	cebador 5'P6-VL-A-SacI	artificial	aa	CTT GAT GAG CTC GTG ATG ACC CAG TCT CCA SYC TCC CTG SCT GTG ACT CTG GGC CAG CSG GCC TCC ATC TCT TGC CGG
456.	cebador 3'P6-VL-B	artificial	aa	CCA GTG CAT GAA GGT GTT GTC GTA GGA GTC GAT GGA CTC GGA GGC CCG GCA AGA GAT GGA GGC
457.	cebador 5'P6-VL-C	artificial	aa	ACC TTC ATG CAC TGG TWT CAG CAG ARG CCT GGC CAG YCT CCT MRC CKG CTG ATC TWC CGG GCC TCT ATC CTG GAA
458.	cebador 3'P6-VL-D	artificial	aa	CAG GGT GAA GTC GGT GCC GGA GCC AGA GCC GGA GAA CCG GKC AGG GAY GCC GGA TTC CAG GAT AGA GGC CCG
459.	cebador 5'P6-VL-E	artificial	aa	ACC GAC TTC ACC CTG AMA ATC TMC CST GTG GAG GCC GAS GAC GTG GSC RYC TAC TAC TGC CAC CAG
460.	cebador 3'P6-VL-F-BsiWI/SpeI	artificial	aa	ACT CAG ACT AGT CGT ACG CTT GAT TTC CAG CTT GGT CCC TCC GCC GAA GGT GTA AGG GTC CTC GAT GGA CTG GTG GCA GTA GTA
461.	huPSMArat140-169	artificial	nt	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGCGGTGGCTGTG CGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTTCCTCTTTGGGTGGTTTATCA AATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCAAAACATAATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTG

462.	huPSMArat140-169	artificial	aa	AAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATACAATTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGA ACAAAACTTCCAGCTTGCAAACAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTG AGCTGGCACATTATGACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATC ATTAATGAAGACGGAAATGAGATCTTCAAAACATCATTAGCTGAACTGTCACCCCCGGGATATGA GAACATATCAGATGTAGTGCCACCATACAGTGCCTTCTCTCCACAAGGGACACCCGAGGGGACC TAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGCGGGACATGAAGATCAAT TGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTTTTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGC TCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTCTCTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGG TGAAGTCATATCCAGATGGCTGGAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTAAAT CTCAATGGTGCAGGCGACCCTCTCACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTACTAGGCGGGG AATTGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGCACAGA AGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGGGGAAGTCTCAAGGTG CCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTCTACACAGAAAGTCAAAATGCACATCCA TTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTGATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAG ACAGGTATGTCATTCTCGGAGGTCACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGC GGAGCAGCTGTGGTTCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACC TAGGAGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACCGAGT GGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAATGCTGACTCCTCT ATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGATGTTGGTACAGTTTGGTACACAATCT AACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGAAGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTA AAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGGAATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGAC TTTGAGGTGTTTTTCCAACGACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGA AACAAATAAATTCAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAA AGTTTTACGATCCAATGTTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGGTGTTC GAGCTAGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAGTTTTAAGGAAGTA TGCTGATAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACAGGAGATGAAGACATATAGTGTATCAT TCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTACCGAAATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTC CAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGTATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGA GAGAGCATTTATCGATCCATTAGGCTTACCAGACCGCCCTTTTATAGACATGTCACTCTACGCTC CAAGCAGTCACACAACAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGATGCCCTGTTGACATT GAAAGCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGGCAGCCTT CACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGATTACAAGGACGACGATG ACAAGTAA
				MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNMKAFLDEL KAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISI INEDGNEIFKTSLAELSPPGYENISDVVPPYSAFSPQGTPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKIN CSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILN

				LNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKV
				PYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQS
				GAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSS
				IEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGND
				FEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVF
				ELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERL
				QDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDI
				ESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
463.	huPSMArat281-284	artificial	nt	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGCGGTGGCTGTG
				CGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTTCCTCTTTGGGTGGTTTATCA
				AATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCCAAAACATAATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTG
				AAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATACAATTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGA
				ACAAAACTTCCAGCTTGCAAAACAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTG
				AGCTGGCACATTATGACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATC
				ATTAATGAAGACGGAAATGAGATCTTCAACACACATCCTTATTTGAACCCCCTCCTCCAGGCTATGA
				AAATGTGTCGGATATTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCGAGGGCGACC
				TAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGCGGGACATGAAGATCAAT
				TGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTTTTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGC
				TCAGCTGGCAGGCGCCAAGGAGTGATTCTCTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGG
				TGAAGTCATATCCAGATGGCTGGAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTAAAT
				CTCAATGGTGCAGGCGACCCGTTAACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATTAGGCATGA
				GTTCACAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGCACAGA
				AGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGGGGAAGCTTGAAGGTG
				CCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTTCTACACAGAAAGTCAAAATGCACATCCA
				TTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTGATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAG
				ACCGGTATGTCATTCTCGGAGGTCACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGC
				GGAGCAGCTGTGGTTCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACC
				TAGGAGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACCGAGT
				GGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAATGCTGACTCCTCT
				ATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTGTACACCCCTGATGTTGGTACAGTTTGGTACACAATCT
				AACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGAAGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTA
				AAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGGAATGCCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGAC
				TTTGAGGTGTTTTTCCAACGACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGA
				AACAAATAAATTCAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTGGTCGAAA
				AGTTTTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGGTGTTC
				GAGCTAGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAGTTTTAAGGAAGTA

			TGCTGATAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACAGGAGATGAAGACATATAGTGTATCAT TCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTACCGAAATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTC CAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGTATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGA GAGAGCATTTATCGATCCATTAGGCTTACCAGACCGCCCTTTTTATAGACATGTCAˆCTACGCTC CAAGCAGTCACAACAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGATGCCCTGˆTTGACATT GAAAGCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGGCAGCCTT CACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGATTACAAGGACGACGATG ACAAGTAA
464.	huPSMArat281-284	artificial	aa	MWNLLIIETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFTLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKINMKAFLDEL KAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISI INEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKIN CSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILN LNGAGDPLTPGYPANEYAYRHEFTEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKV PYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQS GAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSS IEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRˆSKLGSGND FEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVF ELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEˆASKFSERL QDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDI ESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
465.	huPSMArat300-344	artificial	nt	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGCGGTGGCTGTG CGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTTCCTCTTTGGGTGGTTTATCA AATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCCAAAACATAATATGAAGGCATTTTGGACGAATTG AAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATACAATTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGA ACAAAACTTCCAGCTTGCAAAACAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTG AGCTGGCACATTATGACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATC ATTAATGAAGACGGAAATGAGATCTTCAACACATCCTTATTTGAACCCCCTCCTCCAGGCTATGA AAATGTGTCGGATATTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCGAGGGCGACC TAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGCGGGACATGAAGATCAAT TGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTTTTTAGAGGAAATAAAGTˆAAAAATGC TCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTCTCTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGG TGAAGTCATATCCAGATGGCTGGAAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTˆAAAT CTCAATGGTGCAGGCGACCCGTTAACCCCAGGTTACCCCCGCAAATGAATACGCTTACˆAGGCGGGG AATTGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACGATGATGCCCAGA AACTATTAGAACATATGGGTGGCTCCGCACCCCCTGACAGCAGCTGGAAGGGAGGACTAAAAGTG CCTTACAACGTGGGACCTGGCTTCGCTGGAAACTTCTCAAAACAAAAGGTCAAGCTGCACATCCA TTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTGATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGˆGGAGCCAG

				ACCGGTATGTCATTCTCGGAGGTCACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGC GGAGCAGCTGTGGTTCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACC TAGGAGAACAATCTTGTTTGTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACCGAGT GGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAATGCTGACTCCTCT ATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGATGTACAGTTTGGTACACAATCT AACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGAAGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTA AAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGGAATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGAC TTTGAGGTGTTTTTCCAACGACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGA AACAAATAAATTCAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAA AGTTTTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGGTGTTC GAGCTAGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAGTTTTAAGGAAGTA TGCTGATAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACACAGGAGATGAAGACATATAGTGTATCAT TCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTACCGAAATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTC CAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGTATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGA GAGAGCATTTATCGATCCATTAGGCTTACCAGACCGCCCTTTTTATAGACATGTCACTCTACGCTC CAAGCAGTCACACAACAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGATGCCCTGTTTGACATT GAAAGCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGGCAGCCTT CACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGATTACAAGGACGACGATG ACAACTAA
466.	huPSMArat300-344	artificial	aa	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNMKAFLDEL KAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISI INEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKIN CSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILN LNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYDDAQKLLEHMGGSAPPDSSWKGGLKV PYNVGPGFAGNFSKQKVKLHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQS GAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSS IEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGND FEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVF ELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERL QDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDI ESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
467.	huPSMArat598-617	artificial	nt	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGCGGTGGCTGTG CGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTTCCTCTTTGGGTGGTTTATCA AATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCCAAAACATAATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTG AAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATACAATTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGA ACAAAACTTCCAGCTTGCAAAACAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCCTGGACTCTGTTG

468.	huPSMArat598-617	artificial	aa	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNMKAFLDEL KAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISI INEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKIN CSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILN LNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKV PYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQS

				AGCTGGCACATTATGACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATC ATTAATGAAGACGGAAATGAGATCTTCAACACATCCTTATTTGAACCCCCCTCCTCCAGGCTATGA AAATGTGTCGGATATTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCCGAGGGCGACC TAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGCGGGACATGAAGATCAAT TGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTTTTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGC TCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTCTCTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGG TGAAGTCATATCCAGATGGCTGGAAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTAAAT CTCAATGGTGCAGGCGACCCTCTCACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATAGGCGGGG AATTGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGCACAGA AGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGGGAAGTCTCAAGGTG CCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTCTCTACACAGAAAGTCAAAATGCACATCCA TTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTGATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAG ACAGGTATGTCATTCTCGGAGGTCACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGC GGAGCAGCTGTGGTTCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGCTGGAGACC TAGGAGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACCGAGT GGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAATGCTGACTCCTCT ATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGATGTACAGTTTGGTACACAATCT AACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGAAGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTA AAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGGAATGCCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGAC TTTGAGGTGTTTTTCCAACGACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGA AACAAATAAATTCAGTGGCTATCCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAA AGTTTTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGGTGTTC GAGCTCGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTGATTGCCAAAGTTATGCTGTAGCTCTGAAGAAACA TGCTGAGACTATCTACACAACATTTCAATGAATCATCCACAGGAGATGAAGACATATAGTGTAAGCT TCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTACCGAAATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTC CAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGTATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGA GAGAGCATTTATCGATCCATTAGGCTTACCAGACCGCCCTTTTATAGACATGTCACTCTACGCTC CAAGCAGTCACACAACAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGACGCGTTGTTGACATT GAAAGCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGGCAGCCTT CACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGATTACAAGGACGACGATG ACAAGTAA

				GAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSS
				IEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPR-SKLGSGND
				FEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVF
				ELANSIVLPFDCQSYAVALKKHAETIYNISMNHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTE-ASKFSERL
				QDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDI
				ESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVASGDYKDDDDK
469.	huPSMArat683-690	artificial	nt	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCGCCCGCGGTGGCTGTG
				CGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTTCCCTCTTTGGGTGGTTTATCA
				AATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCAAAACATAATATGAAGGCATTTTGGACGAATTG
				AAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATACAATTTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGA
				ACAAAACTTCCAGCTTGCAAAACAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTG
				AGCTGGCACATTATGACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATC
				ATTAATGAAGACGGAAATGAGATCTTCAACACATCCTTATTTGAACCCCCTCCTCCAGGCTATGA
				AAATGTGTCGGATATTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCGAGGGCGACC
				TAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGCGGGACATGAAGATCAAT
				TGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTTTTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGC
				TCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTCTCTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGG
				TGAAGTCATATCCAGATGGCTGGAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTCTAAT
				CTCAATGGTGCAGGCGACCCTCTCACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATAGGCGGGG
				AATTGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGCACAGA
				AGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGGGGAAGTCTCAAGGTG
				CCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTCTCACACAGAAAGTCAAAATGCACACATCCA
				TTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTGATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAG
				ACAGGTATGTCATTCTCGGAGGTCACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGC
				GGAGCAGCTGTGGTTCATGAAATCGTGAGGAGCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACC
				TAGGAGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACCGAGT
				GGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAATGCTGACTCCTCT
				ATAGAAGGCAACTACACCCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGATGTACAGTTTGGTACACAATCT
				AACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGAAGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTA
				AAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGGAATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGAC
				TTTGAGGTGTTTTTCCAACGACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAACTGGGA
				AACAAATAAATTCAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAA
				AGTTTTACGATCCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGGTGTTC
				GAGCTCGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAGTTTTAAGGAAGTA
				TGCTGATAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACACAGGAGATGAAGACATATAGTGTATCAT
				TCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTACCGAAATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTC
				CAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGTATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGA

				GCGCGCATTTATCGATCCATTAGGCTTACCAGGAAGGCCTTTCTACAGGCATATCATCTACGCTC CAAGCAGTCACACAACAAGTACGCAGGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGACGCGTTGTTTGACATT GAAAGCAAGGTGGACCCTTCTAAGGCCTGGGGCGAAGTGAAGAGGCAGATTTATGTGGCAGCCTT CACCGTGCAGGCAGCCGCAGAGACCTTGAGTGAGGTAGCCTCCGGGGATTACAAGGACGACGATG ACAAGTAA
470.	huPSMArat683-690	artificial	aa	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNMKAFLDEL KAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISI INEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKIN CSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILN LNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKV PYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQS GAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSS IEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGND FEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVF ELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTEIASKFSERL QDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPGRPFYRHIIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDI ESKVDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA SGDYKDDDDK
471.	huPSMArat716-750	artificial	nt	ATGTGGAATCTGCTTCACGAAACAGACTCGGCTGTCGCCACCGCGCGGCCCGCGGTGGCTGTG CGCCGGGGCGCTGGTCCTGGCGGGTGGATTCTTTCTCCTGGGCTTCCTCTTTGGGTGGTTTATCA AATCCTCCAACGAAGCTACTAATATTACTCCCAAAACATAATATGAAGGCATTTTTGGACGAATTG AAAGCCGAGAACATCAAAAAGTTCTTATACAATTTTACCCAGATACCACACTTAGCAGGAACCGA ACAAAACTTCCAGCTTGCAAAACAAATTCAATCTCAGTGGAAAGAGTTTGGCCTGGACTCTGTTG AGCTGGCACATTATGACGTCCTGTTGTCTTACCCAAATAAAACTCATCCCAATTACATCTCAATC ATTAATGAAGACGGAAATGAGATCTTCAACACATCCTTATTTGAACCCCCTCCTCCAGGCTATGA AAATGTGTCGGATATTTGTGCCACCTTTCAGCGCTTTCTCTCCCCAAGGAATGCCCGAGGGCGACC TAGTGTATGTGAACTATGCACGGACTGAAGACTTTTTTAAATTGGAGCGGGACATGAAGATCAAT TGCTCCGGGAAAATTGTGATTGCCAGATACGGGAAAGTTTTTAGAGGAAATAAAGTTAAAAATGC TCAGCTGGCAGGCGCCAAAGGAGTGATTCTCTACTCTGACCCTGCTGATTACTTTGCTCCCGGGG TGAAGTCATATCCAGATGGCTGGAATCTTCCCGGAGGTGGTGTGCAGCGTGGAAACATCCTAAAT CTCAATGGTGCAGGCGACCCTCTCACCCCAGGTTACCCCGCAAATGAATACGCTTATAGGCGGGG AATTGCAGAAGCTGTTGGTCTGCCAAGTATTCCAGTTCATCCAATCGGATACTATGACGCACAGA AGCTGCTAGAAAAGATGGGTGGCTCCGCACCACCAGACAGCAGCTGGAGGGGAAGTCTCAAGGTG CCCTACAACGTTGGACCTGGATTTACTGGAAATTTTCTACACAGAAAGTCAAAATGCACATCCA TTCTACCAATGAGGTGACAAGAATCTACAATGTGATCGGTACTCTCAGGGGAGCAGTGGAGCCAG ACAGGTATGTCATTCTCGGAGGTCACCGCGACTCATGGGTCTTTGGTGGTATCGACCCTCAGAGC GGAGCAGCTGTGGTTCATGAAATCGTGAGGAGCCTTCGGAACACTGAAGAAGGAAGGCTGGAGACC

				TAGGAGAACAATCTTGTTTGCAAGTTGGGATGCAGAGGAATTTGGTCTGCTTGGTTCTACCGAGT GGGCAGAAGAGAACTCAAGACTCCTGCAAGAGCGTGGAGTGGCTTATATCAATGCTGACTCCTCT ATAGAAGGCAACTACACCCTGAGAGTTGACTGTACACCCCTGATGTACAGTTTGGTACACAATCT AACAAAAGAACTGAAAAGCCCCGATGAAGGCTTCGAAGGCAAATCCCTTTATGAAAGCTGGACTA AAAAGAGTCCTTCCCCTGAGTTCAGTGGAATGCCCAGGATCAGCAAATTGGGCTCTGGAAATGAC TTTGAGGTGTTTTTCCAACGACTGGGAATTGCTTCCGGCAGAGCACGCTATACTAAAAACTGGGA AACAAATAAATTCAGTGGCTATCCCCTGTATCACAGCGTCTATGAAACCTATGAGTTGGTCGAAA AGTTTTACGATCCAATGTTCAAATATCACCTGACTGTGGCTCAGGTTCGAGGCGGGATGGTGTTC GAGCTCGCCAACTCCATAGTGCTGCCTTTGATTGCCGAGATTATGCCGTAGTTTTAAGGAAGTA TGCTGATAAAAATCTACAGCATTTCTATGAAGCATCCACAGGAGATGAAGACATATAGTGTATCAT TCGATTCACTTTTCTCTGCAGTGAAGAATTTACCGAAATTGCTTCTAAGTTTAGTGAGAGGCTC CAGGACTTCGACAAAAGCAATCCAATAGTATTGAGAATGATGAACGATCAACTGATGTTTCTGGA GCGCGCATTTATCGATCCATTAGGCTTACCAGACCGCCCTTTTTATAGACATGTCATCTACGCTC CAAGCAGTCACACAACAAGTACGCAGGGAGTCCTTCCCAGGAATCTATGACGCGTTGTTTGACATT AATAACAAAGTCGATACTTCTTAAGGCCTGGAGAGAAGTGAAAAGACAGATTTCTATTGCAGCCTT TACAGTGCAAGCTGCAGCAGAGACTCTGAGAGAAGTAGACTCCGGGGATTACAAGGACGACGATG ACAAGTAA
472.	huPSMArat716-750	artificial	aa	MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAGGFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNMKAFLDEL KAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISI INEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIVPPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKIN CSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRGNILN LNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSSWRGSLKV PYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQS GAAVVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSS IEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPR-SKLGSGND FEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVF ELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKNFTE-ASKFSERL QDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDI NNKVDTSKAWREVKRQISIAAFTVQAAAETLREVDSGDYKDDDDK
473.	PSMA-D4 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMYWVRQAPGKGLEWVAIISDGGYTYYSDIIK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHGAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLIYSASYRYSDVP SRFSGSASGTDFTLTISSVQSEDFATYYCQQYDSYPYTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDD SKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQ TVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG

				SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
474.	PSMA-D4 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGCGGACTGGTGAAGCCTGGCGAGTCCCTGAGGCTGTCCTG TGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTACATACATGTACTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGGAAGG GGCTGGAATGGGTGGCCATCATCTCCGACGGCGGCTACTACACCTACTCCGACATCATCAAG GGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAA GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGGGCTTCCCTCTGCTGAGACACGGCGCCATGG ATTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGC TCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCCAGATGACCCAGTCCCCCAGCTCCCTGTCCGCCTCCGTGGG CGACAGAGTGACCATCACCTGCAAGGCCTCCCAGAACGTGGACACCAACGTGGCCTGGTATCAGC AGAAGCCCGGCCAGGCCCCTAAGTCCCTGATCTACTCCGCCTCCTACCGGTACTCTGACGTGCCT TCCCGGTTCTCCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGCGTGCAGTCTGA GGACTTCGCCACCGTACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTACCCTTACACCTTCGGCGGAGGGACCA AGCTGGAAATCAAGTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTG GTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAACTAAGTACGC CATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAAT ATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGAT TCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTG TGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGCCAAGGGACTC TGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAG ACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGG CTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGG CACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATCTCTCAGGC TCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATA TTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
475.	PSMA-P7-H	artificial	aa	EVQLLEQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMDWVKQRPEQGLEWIARIDPANGDSKYDPKF QGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTVTVSS
476.	PSMA-P7-HCDR1	artificial	aa	DTYMD
477.	PSMA-P7-HCDR2	artificial	aa	RIDPANGDSKYDPKFQG
478.	PSMA-P7-HCDR3	artificial	aa	GGMIWYFDV
479.	PSMA-P7-H	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTC CTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACACCTATATGGACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAAC AGGGCCTGGAATGGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGAATGGTGATAGTAAATATGACCCGAAATTC CAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCGCCT GACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTTCGATGTCT GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
480.	PSMA-P7-L	artificial	aa	ELVLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSISSNYLHWYQQKPGFSPKLLIYRTSNLASGVPARFSG

				SGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSSLPYTFGGGTKLEIK
481.	PSMA-P7-LCDR1	artificial	aa	SASSSISSNYLH
482.	PSMA-P7-LCDR2	artificial	aa	RTSNLAS
483.	PSMA-P7-LCDR3	artificial	aa	QQGSSLPYT
484.	PSMA-P7-L	artificial	nt	GAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCAACCACCATGGCTGCATCTCCCGGGAGAAGATCACTATCAC CTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTTGCATTGGTATCAGCAGAAGCCAGGATTCT CCCCTAAACTCTTGATTATAGGACATCCAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGC AGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATTGGCACCATGGAGGCTGAAGATGTTGCCACTTA CTACTGCCAGCAGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
485.	PSMA-P7-HL	artificial	aa	EVQLLEQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMDWVKQRPEQGLEWIARIDPANGDSKYDPKF QGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSELVLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSISSNYLHWYQQKPGFSPKLLIYRTSNLASGVPA RFSGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSSLPYTFGGGTKLEIK
486.	PSMA-P7-HL	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTC CTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACACCTATATGGACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAAC AGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGAATGGTGATAGTAAATATGACCCGAAATTC CAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCGCCT GACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTATTGTGCTAGAGGCGGGGATGATAGTGGTACTTCGATGTCT GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCCGGT GGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCAACCACCATGGCTGCATCTCCCGGGGAGAA GATCACTATACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTTGCATTGGTATCAGCAGA AGCCAGGATTCTCCCCTAAACTCTTGATTTATAGGACATCCAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCT CGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATTGGCACCATGGAGGCTGAAGA TGTTGCCACTTACTACTGCCAGCAGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGC TTGAGATCAAA
487.	PSMA-P7 x I2C HL	artificial	aa	EVQLLEQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMDWVKQRPEQGLEWIARIDPANGDSKYDPKF QGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARGGMIWYFDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSELVLTQSPTTMAASPGEKITITCSASSSISSNYLHWYQQKPGFSPKLLIYRTSNLASGVPA RFSGSGSGTSYSLTIGTMEAEDVATYYCQQGSSLPYTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
488.	PSMA-P7 x I2C HL	artificial	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTC CTGCACAGCTTCTGGCTTCAACATTAAAGACACCTATATGGACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAAC AGGGCCTGGAATGGATTGCAAGGATTGATCCTGCGAATGGTGATAGTAAATATGACCCGAAATTC CAGGGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCGCCT

				GACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTATTGTGCTAGAGGCGGGATGATATGGTACTCGATGTCT
				GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT
				GGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGCTCACACCCAGTCTCCAACCACCATGGCTGCATCTCCCGGGGAGAA
				GATCACTATCACCTGCAGTGCCAGCTCAAGTATAAGTTCCAATTACTTGCATTGGTATCAGCAGA
				AGCCAGGATTCTCCCCTAAACTCTTGATTTATAGGACATCCAATCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCT
				CGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATTGGCACCATGGAGGCTGAAGA
				TGTTGCCACTTACTACTGCCAGCAGGGTAGTAGTTTACCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGC
				TTGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG
				CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCAT
				GAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATA
				ATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCA
				AAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGT
				GAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGG
				TCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT
				GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTCTGTGGCTC
				CTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCAC
				CCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCC
				CTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTA
				CTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
	489.	cMET-1	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGAGTGTAA
					AGAGGCACTAGCAAAGTCCGAGATGAATGTGAATATGAAGTATCAGCTTCCCAACTCACCGCGG
					AAACACCCATCCAGAATGTCATTCTACATGAGCATCACACATTTCCTTGGTGCCCACTAACTACATT
					TATGTTTTAAATGAGGAAGACCTTCAGAAGGTTGCTGAGTACAAGACTGGGCCTGTGCTGGAACA
					CCCAGATTGTTTCCCATGTCAGGACTGCAGCAGCCAAAGCCAATTTATCAGGAGGTGTTGGAAAG
					ATAACATCAACATGGCTCTAGTTGTGGACACCTACTATGATGATCAACTCATTAGCTGTGGCAGC
					GTCAACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGTCTTTCCCCACAATCATACTGCTGACATACAGTCGGA
					GGTTCACTGCATATTCTCCCCCACAGATAGAAGAGCCCAGCCAGTGTCCTGACTGTGTGGTGAGCG
					CCCTGGGAGCCAAAGTCCTTTCATCTGTAAAGGACCGGTTCATCAACTTCTTTGTAGGCAATACC
					ATAAATTCTTCTTATTTCCCAGATCATCCATTGCATTCGATATCAGTGAGAAGGCTAAAGGAAAC
					GAAAGATGGTTTTATGTTTTTGACGGAGACCAGTCCTACATTGATGTTTTACCTGAGTTCAGAGATT
					CTTACCCCATTAAGTATGTCCATGCCTTTGAAAGCAACAATTTATTACTTCTTGACGGTCCAA
					AGGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCACACAGAATAATCAGGTTCTGTTCCATAAACTCTGG
					ATTGCATTCCTACATGGAAATGCCTCTGGAGTGTATTCTCACAGAAAAGAGAAAAAAGAGATCCA
					CAAAGAAGGAAGTGTTTAATATACTTCAGGCTGCGTATGTCAGCAAGCCTGGGGCCCAGCTTGCT
					AGACAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTCTTTTCGGGGTGTTCGCACAAAGCAAGCCAGA
					TTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCCATGTGTGCATTCCCTATCAAATATGTCAACGACTTCT
					TCAACAAGATCGTCAACAAAAACAATGTGAGATGTCTCCAGCATTTTTACGGACCCAATCATGAG

				CACTGCTTTAATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCTGTGAAGCGCGCCGTGATGAATATCG
				AACAGAGTTTACCACAGCTTTGCAGCGCGTTGACTTATTCATGGGTCAATTCAGCGAAGTCCTCT
				TAACATCTATATCCACCTTCATTAAAGGAGACCTCACCATAGCTAATCTTGGGACATCAGAGGGT
				CGCTTCATGCAGGTTGTGGTTCTCGATCAGGACCATCAACCCCTCATGTGAATTTCTCCTGGA
				CTCCCATCCAGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAGCATACATCATTAAACCAAAATGGCTACACACTGG
				TTATCACTGGGAAGAAGATCACGAAGATCCCCATTGAATGGCTTGGGCTGCAGACATTTCCAGTCC
				TGCAGTCAATGCCTCTCTGCCCCACCCTTTGTTCAGTGTGGCTGGTGCCACGACAAATGTGTGCG
				ATCGGAGGAAATGCCTGAGCGGGACATGGACTCAACAGATCTGTCTGCCTGCAATCTACAAGGTTT
				TCCCAAATAGTGCACCCCTTGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATATGTGGCTGGGACTTTGGATTT
				CGGAGGAATAATAAATTTGATTTAAAGAAAACTAGAGTTCTCCTTGGAAATGAGAGCTGCACCTT
				GACTTTAAGTGAGAGCACGATGAATACATTGAAATGCACAGTTGGTCCTGCCATGAATAAGCATT
				TCAATATGTCCATAATATTATTTCAAATGGCCACGGGACAACACAATACAGTACATTCTCCTATGTG
				GATCCTGTAATAACAAGTATTTCGCCGAAATACGGTCCTATGGCTGGTGGCACTTTACTACTTT
				AACTGGAAATTACCTAAACAGTGGGAATAGCAGACACATTTCAATTGGTGGAAAAACATGTACTT
				TAAAAAGTGTGTCAAACAGTATTCTTGAATGTTATACCCCAGCCCAAACCATTTCAACTGAGTTT
				GCTGTTAAATTGAAAATTGACTTAGCCAACCGAGAGACAAGCATCTTCAGTTACCGTGAAGATCC
				CATTGTCTATGAAATTCATCCAACCAAATCTTTTATTAGTGGTGGGAGCACAATAACAGGTGTTG
				GGAAAAACCTGAACTCAGTTAGTGTCCCGAGAATGGTCATAAATGTGCATGAAGCAGGAAGGAAC
				TTTACAGTGGCATGTCAACATCGCCTCTAATTCAGAGATAATCTGTTGTACCACTCCTCCCTGCA
				ACAGCTGAATCTGCAACTCCCCCTGAAAACCAAAGCCTTTTTCATGTTAGATGGGATCCTTTCCA
				AATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGTGTTTAAGCCTTTTGAAAAGCCAGTGATGATC
				TCAATGGGCAATGAAAATGTACTGGAAATTAAGGGAAATGATATTGACCCTGAAGCAGTTAAAGG
				TGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATAAGAGCTGTGAGAATATACACTTACATTCTGAAGCCGTTTTAT
				GCACGGTCCCCAATGACCTGCTGAAATTGAACAGCGAGCTAAATATAGAGTGGAAGCAAGCAATT
				TCTTCAACCGTCCTTGGAAAAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAATTTCACATCCGGAGGTGGTGG
				ATCCGGGGCTGGTGTTATTGCTGTTATTGTGGTTGTGGTAGCAATTGTTGCTGGAATTGTTG
				TGCTGGTTATTTCCAGAAAGAAGAGAATGGCAAAGTATGAGAAGGCTGAGATAAAGGAGATGGGT
				GAGATGCATAGGGAACTCAATGCATAA
490.	cMET-2	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHH-FLGATNYI
				YVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYDDQLISCGS
				VNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNT
				INSSYFPDHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNNFIYFLTVQ
				RETLDAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLA
				RQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHE
				HCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFIKGDLT-ANLGTSEG
				RFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGLGCRHFQS
				CSQCLSAPFFVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICGWDFGF

				RRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYV
				DPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTISTEF
				AVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVINVHEAGRN
				FTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPVFKPFEKPVMI
				SMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAI
				SSTVLGKVIVQPDQNFTSGGGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMG
				EMHRELNA
491.	cMET-3	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGAGTGTAA
				AGAGGCACTAGCAAAGTCCGAGATGAATGTGAATATGAAGTATCAGCTTCCCAACTTCACCGCGG
				AAACAGCCATCCAGAATGTCATTCTACATGAGCATCACATTTTCCTCGGTGCCACCAACTACATT
				TATGTTTTAAATGAGGAAGACCTTCAGAAGGTTGCTGAGTACAAGACCGGGCCTGTGCTGGAACA
				CCCAGATTGTTTCCCGTGTCAGGACTGCAGCCAGCAAAGCCAATTTATCAGGAGGCGTTTGGAAAG
				ATAACATCAACATGGCTCTGGTTGTGGACACCTACTATGATGATCAACTCATTAGCTGTGGCAGC
				GTCAACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGTCTTTCCCCATAATCATACTGCTGACATACAGTCGGA
				GGTTCACTGCATATTCTCCCCACAGATAGAAGAGCCCAACCAGTGCCCTGACTGTGTGGTGAGCG
				CCCTGGGAGCCAAAGTCCTTTCATCTGTAAAGGACCGGTTCATCAACTTCTTTGTAGGCAATACC
				ATAAATTCTTCTTATTTCCCACATCATCCGTTGCATTCGATATCAGTGAGAAGGCTAAAGGAAAC
				GAAAGATGGTTTTATGTTTTTGACAGACCAGTCCTACATTGATGTTTTACCTGAGTTCAGAGATT
				CTTACCCCATTAAGTACATCCACGCTTTTGAAAGCAACAATTTTATTTACTTCTTGACGGTCCAA
				AGGGAAACTCTAAATGCTCAGACTTTTCACACAGAATAATCAGGTTCTGTTCCTTAAACTCTGG
				ATTGCACTCCTACATGGAAATGCCTCTAGAGTGTATTCTCACAGAAAAGAGAAAAAAGAGATCCA
				CAAAGAAGGAAGTGTTTAATATCCTTCAGGCTGCATATGTCAGCAAGCCCCGGGGCCCAGCTTGCT
				AGACAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTCTCTTTGGGGTGTTCGCACAAAGCAAGCCAGA
				TTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCAATGTGTGCATTTCCTATCAAATATGTCAACGACTTCT
				TCAACAAGATCGTCAACAAAAACAATGTGAGATGTCTCCAGCATTTTTATGGACCCAATCATGAG
				CACTGTTTTAATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCTGTGAAGCGCCGTGATGAATATCG
				AGCAGAGTTTACCACAGCTTTGCAGCGGGTTGACTTATTCATGGGTCAATTCAGCGAAGTCCTCT
				TAACATCTATATCCACCTTCGTGAAAGGAGACCCTCACCATCGCTAATCTTGGGACATCAGAGGGT
				CGCTTCATGCAGGTTGTGGTTTCTCGATCAGGACCATCAACCCCTCATGTGAATTTTCTCCTGGA
				CTCTCACCCGGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAGCATCCATTAAACCAGAATGGCTACACACTGG
				TTGTCACGGGGAAGAAGATCACCAAGATCCCCATTGAATGGCTTGGGCTGCAGACATTTCCAGTCC
				TGCAGTCAGTGCCTCTCTGCCCCACCCTTTGTGCAGTGTGGCTGGTGCCACGACAAATGTGTGCG
				ATCGGAGGAATGCCCCAGTGGGACATGGACTCAACAGATCTGTCTGCCTGCAATCTACAAGGTTT
				TCCCAACTAGTGCACCCCTTGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATATGTGGCTGGGACTTTGGATTT
				CGGAGGAATAATAAATTTGATTTAAAGAAAACTAGAGTTCTCCTTGGAAATGAGAGCTGCACCTT
				GACTTTAAGTGAGAGCACGATGAATACATTGAAATGCACAGTTGGTCCTGCCATGAATAAACATT
				TCAATATGTCCATAATTATTTCAAATGGCCACGGGACAACACAATACAGTACATTTTCCTATGTG

			GATCCTATAATAACAAGTATTTCGCCAAAATATGGCCCTATGGCTGGTGGCACTTTACTACTTT AACTGGAAATTACCTAAACAGTGGCAATTCTAGACACATTTCAATTGGTGTGGAAAAACATGTACTT TAAAAAGTGTGTCAAACAGTATTCTCGAATGTTATACCCCAGCCCAAACCATTTCAACTGAGTTT GCTGTTAAATTGAAAATTGACTTAGCCAACCGAGAGACAAGCATCTTCAGTTACCGGGAAGACCC CATTGTCTATGAAATTCATCCAACCAAATCTTTTATTAGTGGTGGGAGCACAATAACAGGTGTTG GGAAAAACCTGCATTCAGTTAGTGTCCCGAGGATGGTCATAAATGTGCATGAAGCAGGAAGGAAC TTTACAGTGGCATGTCAGCATCGCTCTAATTCAGAGATAATCTGCTGTACCACTCCTCCCTGCA ACAGCTGAATCTGCAACTCCCCCTGAAAACCAAAGCCTTTTTCATGTTAGATGGGATCCTTTCCA AATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGTGTTTAAGCCTTTTGAAAAGCCAGTAATGATC TCAATGGGCAATGAAAATGTACTGGAAATTAAGGGAAATGATATTGACCCTGAAGCAGTTAAAGG TGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATAAGAGCTGTGAGAATATACACTTACATTCTGAAGCCGTTTTAT GCACGGTCCCCCAATGACCTGCTGAAATTGAACAGCGAGCTAAATATAGAGTGGAAGCAAGCAATT TCTTCAACCGTCCTTGGAAAAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAATTTCACCTCCGGAGGTGGTGG ATCCGGGGCTGGTGTTATTGCTGTTATTGTGGTTGTGGTGATAGCAATTGTTGCTGGAATTGTTG TGCTGGTTATTTCCAGAAGAAGAGAATGGCAAAGTATGAGAAGGCTGAGATAAAGGAGATGGGT GAGATGCATAGGGAACTCAATGCATAA
492.	cMET-4	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETAIQNVILHEHH_FLGATNYI YVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYDDQLISCGS VNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPNQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNT INSSYFPHHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYIHAFESNNFIYFLTVQ RETLNAQTFHTRIIRFCSLNSGLHSYMEMPLECILTEKRKRKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLA RQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHE HCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRAEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFVKGDLTIANLGTSEG RFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHPLNQNGYTLVVTGKKITKIPLNGLGCRHFQS CSQCLSAPFFVQCGWCHDKCVRSEECPSGTWTQQICLPAIYKVFPTSAPLEGGTRLTICGWDFGF RRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYV DPITTSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTISTEF AVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLHSVSVPRMVINVHEAGRN FTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPVFKPFEKPVMI SMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAI SSTVLGKVIVQPDQNFTGGGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMG EMHRELNA
493.	cMET-5	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATTACAA GGACGACGATGACAAGGAGTGCAAGGAGGCCCTAGTGAAGTCTGAGATGAACGTGAACATGAAGT ATCAGCTCCCCAACTTCACGGCAGAAACCCCCATCCAGAATGTCGTCCTACACGGCCATCATATT TATCTCGGAGCCACAAACTACATTTATGTTTTAAATGACAAAGACCTTCAGAAGGTATCCGAGTT CAAGACCGGGCCCGTGTTGGAACACCCAGATTGTTTACCTTGTCGGGACTGCAGCAAAGCCA

			ATTCATCAGGAGGGGTTTGGAAAGACAACATCAACATGGCTCTGCTTGTTGACACATACTATGAT
			GATCAACTCATTAGCTGTGGCAGTGTCAACAGAGGGACTTGCCAGCGGCATGTCCTTCCTCCTGA
			CAATTCTGCTGACATCCAGTCTGAGGTCCACTGCATGTTCTCCCCAGAAGAGGAGTCAGGGCAGT
			GTCCTGACTGTGTAGTGAGTGCCCTCGGAGCCAAAGTCCTCCTGTCGTCGAAAAGGACCGGTTCATC
			AATTTCTTTGTGGGGAATACGATCAATTCCTCCTATCCTCCTGGTTATTCACTGCATTCGATATC
			GGTGAGACGGCTGAAGGAAACCCAAGATGGTTTTTAAGTTTTTGACAGACCAGTCCTATATTGATG
			TCTTACCAGAGTTCCAAGATTCCTACCCCATAAAGTACATACATGCCTTCGAAAGCAACCATTTT
			ATTTACTTTCTGACTGTCCAAAAGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCATACAAGAATAATCAG
			GTTCTGTTCCGTAGACTCTGGGTTGCACTCCTACATGGAAATGCCCCCTGGAATGCATCCTGACAG
			AAAAAAGAAGGAAGAGATCCACACAAGGGAAGAAGTGTTTAATATCCTCCAAGCCGCGCTATGTCAGT
			AAACCAGGGGCCAATCTTGCTAAGCAAATAGGAGCTAGCCCTTCTGATGACATTCTCTTCGGGGT
			GTTTGCACAAAGCAAGCCAGATTCTGCTGAACCTGTGAATCGATCAGCAGTCTGTGCATTCCCCA
			TCAAATATGTCAATGACTTCTTCAACAAGATTGTCAACAAAAACACAACGTGAGATGTCTCCAGCAT
			TTTTACGGACCCAACCATGAGCACTGTTTCAATAGGACCCTGCTGAGAAACTCTTCCGGCTGTGA
			AGCGCGCAGTGACGAGTATCGGACAGAGTTTACCACGGCTTTGCAGCGCGTGGACTTATTCATGG
			GCCGGCTTAACCAAGTGCTCCTGACATCCATCTCCACCTTCATCAAAGGTGACCTCACCATTGCT
			AATCTAGGGACGTCAGAAGGTCGCTTCATGCAGGTGGTGCTCTCTCGAACAGCACACCTCACTCC
			TCATGTGAACTTCCTCCTGGACTCCCATCCTGTATCTCCAGAAGTTATTGTTGAGCATCCATCAA
			ATCAAAATGGCTATACATTGGTTGTCACAGGAAAGAAGATCACCAAGATTCCATTGAATGGCCTG
			GGCTGTGGACATTTCCAATCCTGCAGTCAGTGCCTCTCTGCCCCTTACTTTATACAGTGTGGCTG
			GTGCCACAATCAATGTGTGCGTTTTGATGAATGCCCCAGCGGTACATGGACTCAAGAGATCTGTC
			TGCCGGCGGTTTATAAGGTGTTCCCCACCAGCGCCCCCCTTGAAGGAGGAACAGTGTTGACCATA
			TGTGGCTGGGACTTTGGATTCAGGAAGAATAATAAATTTGATTTAAGGAAAACCAAAGTTCTGCT
			TGGCAACGAGAGCTGTACCTTGACCTTAAGCGAGAGCACGACAAATACGTTGAAATGCACAGTTG
			GTCCCGCGATGAGTGAGCACTTCAATGTGTCTGTAATTATCTCAAACAGTCGAGAGACGACGCAA
			TACAGTGCATTCTCCTATGTAGATCCTGTAATAACAAGCATTTCTCCGAGGTACGGCCCTCAGGC
			TGGAGGCACCTTACTCACTCTTACTGGGAAATACCTCAACAGTGGCAATTCTAGGCACATTTCAA
			TTGGAGGGAAAACATGTACTTTAAAAAGTGTATCAGATAGTATTCTTGAATGCTACACCCCAGCC
			CAAACTACCTCTGATGAGTTTCCTGTGAAATTGAAGATTGACTTGGCTAACCGAGAGACCAGCAG
			CTTCAGTTACCGGGAAGACCCCGTTGTCTATGAAATCCACCCGACCAAATCTTTTACTAGTGGTG
			GAAGCACAATAACGGGTATTGGGAAGACCCTGAACTCGGTTAGCCTCCCAAAGCTGGTAATAGAT
			GTGCATGAAGTGGGTGTGAACTACACACAGTGGCATGTCAGCATCGCTCAAATTCAGAGATCATCTG
			CTGCACTACTCCTTCACTGAAACAGCTGGGCCTGCAACTCCCCCTGAAGACCAAAGCCTTCTTCC
			TGTTAGACGGGATTCTTTCCAAACACTTTGATCTCACTTATGTGCATAATCCTGTGTTTGAGCCT
			TTTGAAAAGCCAGTAATGATCTCAATAGGCAATGAAAATGTAGTGGAAATTAAGGGAAACAATAT
			TGACCCTGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATCAGAGCTGCGAGAGTCTCCACT
			GGCACTCTGGAGCTGTGTTGTACAGTCCCCAGTGACCTGCTCAAACTGAACAGCGAGCTAAAT

				ATAGAGTGGAAGCAAGCAGTCTCTTCAACTGTTCTTGGAAAAGTGATCGTTCAACCGGATCAGAA
				TTTTGCATCCGGAGGTGGTGGATCCGGGGCTGGTGTTATTGCTGTTATTGTGGTTGTGGTGATAG
				CAATTGTTGCTGGAATTGTTGTGCTGGTTATTTCCAGAAAGAAGAGGAATGGCAAAGTATGAGAAG
				GCTGAGATAAAGGAGATGGGTGAGATGCATAGGGAACTCAATGCATAA
494.	cMET-6	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKECKEALVKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVVLHGHHL
				YLGATNYIYVLNDKDLQKVSEFKTGPVLEHPDCLPCRDCSSKANSSGGVWKDNINMALLVDTYYD
				DQLISCGSVNRGTCQRHVLPPDNSADIQSEVHCMFSPEEESGQCPDCVVSALGAKVLLSEKDRFI
				NFFVGNTINSSYPPGYSLHSISVRRLKETQDGFKFLTDQSYIDVLPEFQDSYPIKYIHAFESNHF
				IYFLTVQKETLDAQTFTTRIIRFCSVDSGLHSYMEMPLECILTEKRRKRSTREEVFNILQAAYVS
				KPGANLAKQIGASPSDDILFGVFAQSKPDSAEPVNRSAVCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQH
				FYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARSDEYRTEFTTALQRVDLFMGRLNQVLLTSISTFIKGDLTIA
				NLGTSEGRFMQVVLSRTAHLTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHPSNQNGYTLVVTGKKITKIPLNGL
				GCGHFQSCSQCLSAPYFIQCGWCHNQCVRFDECPSGTWTQEICLPAVYKVFPTSAPLEGGTVLTI
				CGWDFGFRKNNKFDLRKTKVLLGNESCTLTLSESTTNTLKCTVGPAMSEHFNVSVIISNSRETTQ
				YSAFSYVDPVITSISPRYGPQAGGTLLTLTGKYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSDSILECYTPA
				QTTSDEFPVKLKIDLANRETSSFSYREDPVVYEIHPTKSFISGGSTITGIGKTLNSVSLPKLVID
				VHEVGVNYTVACQHRSNSEIICCTTPSLKQLGLQLPLKTKAFFLLDGILSKHFDLTYVHNPVFEP
				FEKPVMISIGNENVVEIKGNNIDPEAVKGEVLKVGNQSCESLHWHSGAVLCTVPSDLLKLNSELN
				IEWKQAVSSTVLGKVIVQPDQNFAGGGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEK
				AEIKEMGEMHRELNA
495.	cMET-7	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATTACAA
				GGACGACGATGACAAGGAGTGTAAAGAGGCACTAGCAAAGTCCGAGATGAATGTGAATATGAAGT
				ATCAGCTTCCCAACTTCACCGCGGAAACACCCATCCAGAATGTCATTCTACATGAGCATCACATT
				TTCCTTGGTGCCACTAACTACATTTATGTTTTAAATGAGGAAGACCTTCAGAAGGTTGCTGAGTA
				CAAGACTGGGCCTGTGCTGGAACACCCAGATTGTTTCCCATGTCAGGACTGCAGCAGCAAAGCCA
				ATTTATCAGGAGGTGTTTGGAAAGATAACATCAACATGGCTCTAGTTGTGGACACCTACTATGAT
				GATCAACTCATTAGCTGTGGCAGCGTCAACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGTCTTTCCCCACAA
				TCATACTGCTGACATACAGTCGGAGGTTCACTGCATATTCTCCCCACAGATAGAAGAGCCCAGCC
				AGTGTCCTGACTGTGTGGTGAGCGCCCTGGGAGCCAAAGTCCTTTCATCTGTAAAGGACCGGTTC
				ATCAACTTCTTTGTAGGCAATACCATAAATTCTTCTTATTTCCCAGATCATCCATTGCATTCGAT
				ATCAGTGAGAAGGCTAAAGGAAACGAAAGATGGTTTTATGTTTTTGACGGACCAGTCCTACATTG
				ATGTTTTACCTGAGTTCAGAGATTCTTACCCCATTAAGTATGTCCATGCCTTTGAAAGCAACAAT
				TTTATTTACTTCTTGACGGTCCAAAGGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCACACAAGAATAAT
				CAGGTTCTGTTCCATAAACTCTGGATTGCATTCCTACATGGAAATGCCTCTGGAGTGTATTCTCA
				CAGAAAAGAGAAAAAAGAGATCCACACAAGGGAAGAAGTGTTTAATATCCTCCAAGCCGCGTATGTC
				AGTAAACCAGGGGCCAATCTTGCTAAGCAAATAGGAGCTAGCCCTTCTGATGACATTCTCTTCGG
				GGTGTTTGCACAAAGCAAGCCAGATTCTGCTGAACCTGTGAATCGATCAGCAGTCTGTGCATTCC

				CCATCAAATATGTCAATGACTTCTTCAACAAGATTGTCAACAAAAACAACGTGAGATGTCTCCAG
				CATTTTACGGACCCAACCATGAGCACTGTTTCAATAGGACCCTGCTGAGAAACTCTCCGGCTG
				TGAAGCGCGCAGTGACGAGTATCGGACAGAGTTTACCACGGCTTTGCAGCGCGTGGACTTATTCA
				TGGGCCGGCTTAACCAAGTGCTCCTGACATCCATCTCCACCTTCATCAAAGGTGACCTCACCATT
				GCTAATCTAGGGACGTCAGAAGGTCGCTTCATGCAGGTGGTGCTCTCTCGAACAGCACACCTCAC
				TCCTCATGTGAACTTCCTCCTGGACTCCCATCCTGTATCTCCAGAAGTTATTGTTGAGCATCCAT
				CAAATCAAAATGGCTATACATTGGTTGTCACAGGAAGAATAATAAATTTGATTTAAGGAAAACCAAAGTTCT
				CTGGGCTGTGGACATTTCCAATCCTGCAGTCAGTGCCTCTCTGCCCCTTACTTTATACAGTGTGG
				CTGGTGCCACAATCAATGTGTGCGTTTTGATGAATGCCCCAGCGGTACATGGACTCAAGAGATCT
				GTCTGCCGGCGGTTTATAAGGTGTTCCCCACCAGCGCCCCCCTTGAAGGAGGAACAGTGTTGACC
				ATATGTGGCTGGGACTTTGGATTCAGGAAGAATAATAAATTTGATTTAAGGAAAACCAAAGTTCT
				GCTTGGCAACGAGAGCTGTACCTTGACCTTAAGCGAGAGCACGACAAATACGTTGAAATGCACAG
				TTGGTCCCGCGATGAGTGAGCACTTCAATGTGTCTGTAATTATCTCAAACAGTCGAGAGACGACG
				CAATACAGTGCATTCTCCTATGTAGATCCTGTAATAACAAGCATTTCTCCGAGGTACGGCCCTCA
				GGCTGGAGGCACCTTACTCACTCTTACTGGGAAATACCTCAACAGTGGCAATTCTAGGCACATTT
				CAATTGGAGGGAAAACATGTACTTTAAAAGTGTATCAGATAGTATTCTTGAATGCCACACCCCA
				GCCCAAACTACCTCTGATGAGTTTCCTGTGAAATTGAAGATTGACTTGGCTAACCGAGAGGACCAG
				CAGCTTCAGTTACCGGGAAGACCCCGTTGTCTATGAAATCCACCCGACCAAATCTTCTATTAGTG
				GTGGAAGCACAATAACGGGTATTGGGAAGACCCTGAACTCGGTTAGCCTCCCAAAGCTGGTAATA
				GATGTGCATGAAGTGGGTGTGAACTACACAGTGGCATGTCAGCATCGCTCAAATTCAGAGATCAT
				CTGCTGCACTACTCCTTCACTGAAACAGCTGGGCCTGCAACTCCCCCTGAAGACCAAAGCCTTCT
				TCCTGTTAGACGGGATTCTTTCCAAACACTTTGATCTCACTTATGTGCATAATCCTGTGTTTGAG
				CCTTTTGAAAAGCCAGTAATGATCTCAATAGGCAATGAAAATGTAGTGGAAATTAAGGGAAACAA
				TATTGACCCTGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATCAGAGCTGCGAGAGTCTCC
				ACTGGCACTCTGGAGCTGTGTTGTGTACAGTCCCCAGTGACCTGCTCAAACTGAACAGCGAGCTA
				AATATAGAGTGGAAGCAAGCAGTCTCTTCAACTGTTCTTGGAAAAGTGATCGTTCAACCGGATCA
				GAATTTGCATCCGGAGGTGGTGGATCCGGGGCCTGGTGTTATTGCTGTTATTGTGGTGGTGA
				TAGCAATTGTTGCTGGAATTGTTGTGCTGGTTATTTCCAGAAAGAAGAGAATGGCAAAGTATGAG
				AAGGCTGAGATAAAGGAGATGGGTGAGATGCATAGGGAACTCAATGCATAA
496.	cMET-8	artificial	aa	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHI
				FLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMALVVDTYYD
				DQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRF
				INFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNN
				FIYFLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTREEVFNILQAAYV
				SKPGANLAKQIGASPSDDILFGVFAQSKPDSAEPVNRSAVCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQ
				HFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARSDEYRTEFTTALQRVDLFMGRLNQVLLTSISTFIKGDLTI
				ANLGTSEGRFMQVVLSRTAHLTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHPSNQNGYTLVVTGKKITKIPLNG

				LGCGHFQSCSQCLSAPYFIQCGWCHNQCVRFDECPSGTWTQEICLPAVYKVFPTSAPLEGGTVLT ICGWDFGFRKNNKFDLRKTKVLLGNESCTLTLSESTTNTLKCTVGPAMSEHFNVSVIISNSRETT QYSAFSYVDPVITSISPRYGPQAGGTLLTLTGKYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSDSILECYTP AQTTSDEFPVKLKIDLANRETSSFSYREDPVVYEIHPTKSFISGGSTITGIGKTLNSVSLPKLVI DVHEVGVNYTVACQHRSNSEIICCTTPSLKQLGLQLPLKTKAFFLLDGILSKHFDLIYVHNPVFE PFEKPVMISIGNENVVEIKGNNIDPEAVKGEVLKVGNQSCESLHWHSGAVLCTVPSDLLKLNSEL NIEWKQAVSSTVLGKVIVQPDQNFASGGGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYE KAEIKEMGEMHRELNA
497.	cMET-9	artificial	nt	ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTACACTCCGATTACAA GGACGACGATGACAAGGAGTGCAAGGAGGCCCTAGTGAAGTCTGAGATGAACGTGAACATGAAGT ATCAGCTCCCCAACTTCACGGCAGAAACCCCCATCCAGAATGTCGTCCTACACGGCCATCATATT TATCTCGGAGCCACACAACTACATTTATGTTTTAAATGACAAAGACCTTCAGAAGGTATCCGAGTT CAAGACCGGGCCCGTGTTGGAACACCCAGATTGTTTACCTTGTCGGGACTGCAGCAGCAAAGCCA ATTCATCAGGAGGGGTTTGGAAAGACAACATCAACATGGCTCTGCTTGTTGACACATACTATGAT GATCAACTCATTAGCTGTGTGGCAGTGTCAACAGAGGGACTTGCCAGCGGCATGTCCTTCCTCCTGA CAATTCTGCTGACATCCAGTCTGAGGTCCACTGCATGTTCTCCCCAGAAGAGGAGTCAGGGCAGT GTCCTGACTGTGTAGTGAGTGCCCTCGGAGCCAAAGTCCTCCTGTCGGAAAAGGACCGGTTCATC AATTTCTTTGTGGGGAATACGATCAATTCCTCCTATCCTCCTGGTTATTCACTGCATTCGATATC GGTGAGACGGCTGAAGGAAACCCAAGATGGTTTTTAAGTTTTTGACAGACCAGTCCTATATTGATG TCTTACCAGAGTTCCAAGATTCCTACCCCATAAAGTACATACATGCCTTCGAAAGCAACCATTTT ATTTACTTTCTGACTGTCCAAAAGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTCATACAAGAATAATCAG GTTCTGTTCCGTAGACTCTGGGTTGCACTCCTACATGGAAATGCCCCTGGAATGCATCCTGACAG AAAAAAGAAGGAAGAGATCCACAAAGAAGGAAGTGTTTAATATACTTCAGGCTGCGTATGTCAGC AAGCCTGGGGCCCAGCTTGCTAGACAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTCTTTTCGGGGT GTTCGCACAAAGCCAAGCCAGATTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCCATGTGTGCATTCCCTA TCAAATATGTCAACGACTTCTTCAACAGATCGTCAACAAAAACACAATGTGAGATGTCTCCAGCAT TTTTACGGACCCAATCATGAGCACTGCTTTAATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCTGTGA AGCGCGCCGTGATGAATATCGAACAGAGTTTACCACAGCTTTGCAGCGCGTTGACTTATTCATGG GTCAATTCAGCGAAGTCCTCTTAACATCTATATCCACCTTCATTAAAGGAGACCTCACCATAGCT AATCTTGGGACATCAGAGGGTCGCTTCATGCAGGTTGTGGTTTCTCGATCAGGACCATCAACCCC TCATGTGAATTTTCTCCTGGACTCCCATCCAGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAGCATACATTAA ACCAAAATGGCTACACACTGGTTATCACTGGGAAGAAGATCACGAAGATCCCATTGAATGGCTTG GGCTGCAGACATTTCCAGTCCTGCAGTCAATGCCTCTCTGCCCCACCCTTGTTCAGTGTGGCTG GTGCCACGACAAATGTGTGCGATCGGAGGAATGCCTGAGCGGGACATGGACTCAACAGATCTGTC TGCCTGCAATCTACAAGGTTTTCCCAAATAGTGCACCCCTTGAAGGAGGGACAAGGCTGACCATA TGTGGCTGGGACTTTGGATTTCGGAGGAATAATAAATTTGATTTAAAGAAAACTAGAGTTCTCCT TGGAAATGAGAGCTGCACCTTGACTTTAAGTGAGAGCACGATGAATACATTGAAATGCACAGTTG

				GTCCTGCCATGAATAAGCATTTCAATATGTCCATAATATTTCAAATGGCCACGGGACAACACAA
				TACAGTACATTCTCCTATGTGGATCCTGTAATAACAAGTATTTCGCCGAAATACGGTCCTATGGC
				TGGTGGCACTTTACTTACTTTAACTGGAAATTACCTAAACAGTGGGAATAGCAGACACATTTCAA
				TTGGTGGAAAAACATGTACTTTAAAAAGTGTGTCAAACAGTATTCTTGAATGTTATACCCCAGCC
				CAAACCATTTCAACTGAGTTTGCTGTTAAATTGAAAATTGACTTAGCCAACCGAGAGACAAGCAT
				CTTCAGTTACCGTGAAGATCCCCATTGTCTATGAAATTCATCCAACCAAATCTTTTATATAGTGGTG
				GGAGCACAATAACAGGTGTTGGCAAAAACCTGAACTCAGTTAGTGTCCCGAGAATGGTCATAAAT
				GTGCATGAAGCAGGAAGGAACTTTACAGTGGCATGTCAACATCGCTCTAATTCAGAGATAATCTG
				TTGTACCACTCCTTCCCTGCAACAGCTGAATCTGCAACTCCCCCTGAAAACCAAAGCCTTTTTCA
				TGTTAGATGGGATCCTTTCCAAATACTTTGATCTCATTTATGTACATAATCCTGTGTTTAAGCCT
				TTTGAAAAGCCAGTGATGATCTCAATGGGCAATGAAAATGTACTGGAAATTAAGGGAAATGATAT
				TGACCCTGAAGCAGTTAAAGGTGAAGTGTTAAAAGTTGGAAATAAGAGCTGTGAGAATATACACT
				TACATTCTGAAGCCGTTTTATGCACGGTCCCCAATGACCTGCTGAAATTGAACAGCGAGCTAAAT
				ATAGAGTGGAAGCAAGCAATTTCTTCAACCGTCCTTGGAAAAGTAATAGTTCAACCAGATCAGAA
				TTTCACATCCGGAGGTGGTGGATCCGGGGCTGGTGTTATTGCTGTTATTGTGGTTGTGGTGATAG
				CAATTGTTGCTGGAATTGTTGTGCTGGTTATTTCCAGAAAGAGAAGAATGGCAAAGTATGAGAAG
				GCTGAGATAAAGGAGATGGGTGAGATGCATAGGGAACTCAATGCATAA
498.	cMET-10	artificial	aa	MGWSCTTIFLVATATGVHSDYKDDDDKFCKFAIVKSFMNVNMKYQLPNFTAFTPTQNVVLHGHHT YLGATNYIYVLNDKDLQKVSEFKTGPVLEHPDCLPCRDCSSKANSSGGVWKDNINMALLVDTYYD DQLISCGSVNRGTCQRHVLPPDNSADIQSEVHCMFSPEESGQCPDCVVSALGAKVLLSEKDRFI NFFVGNTINSSYPPGYSLHSISVRRLKETQDGFKFLTDQSYIDVLPEFQDSYPIKYVHAFESNHF IYFLTVQKETLDAQTFHTRIIRFCSVDSGLHSYMEMPLECILTEKRKRKSTKKEVFNILQAAYVS KPGAQLARQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQH FYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFIKGDLTIA NLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGL GCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTI CGWDFGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIKSNGHGTTQ YSTFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPA QTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVIN VHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPVFKP FEKPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELN IEWKQAISSTVLGKVIVQPDQNFTGGGGSGAGVIAVIVVVVIAIVAGIVVLVISRKKRMAKYEK AEIKEMGEMHRELNA
499.	ME86H11-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCRASGYTFTSYWLHWVRQGPGQRLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRATFTVDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSS
500.	ME86H11-HCDR1	artificial	aa	SYWLH
501.	ME86H11-HCDR2	artificial	aa	MIDPSNSDTRFNPNFKD

502.	ME86H11-HCDR3	artificial	aa	YGSYVSPLDY
503.	ME86H11-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAGGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGGGGCCTGGACAAA GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGCCACATTCACTGTAGACACATCTGCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAC ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCA
504.	ME86H11-L	artificial	aa	DIVMTQTPFSLPVTLGETVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
505.	ME86H11-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYTSSQKNYLA
506.	ME86H11-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
507.	ME86H11-LCDR3	artificial	aa	QQYYAYPWT
508.	ME86H11-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGACTCCATTCTCCCTACCTGTGACACTTGGAGAGACGGTCTCTATCAG CTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGC AGAAACCAGGTCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACACGATTTCACTCTCAAAATCTCCAGAGTGGAGGCTGA GGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACAA AGTTGGAGATCAAA
509.	ME86H11-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCRASGYTFTSYWLHWVRQGPGQRLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRATFTVDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPFSLPVTLGETVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
510.	ME86H11-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAGGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGGGGCCTGGACAAA GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGCCACATTCACTGTAGACACATCTGCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAC ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCATTCTCCCTACCTGTGACACTTGGAGAGAC GGTTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCTGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAG AGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAA
511.	ME86H11 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCRASGYTFTSYWLHWVRQGPGQRLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRATFTVDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPFSLPVTLGETVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRE

				SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
512.	ME86H11 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAGGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGGGGCCTGGACAAA GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGCCACATTCACTGTAGACACATCTGCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAC ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCATTCTCCCTACCTGTGACACTCGGAGAGAC GGTTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCTGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAG AGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCT GGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGC CGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCGTGGTGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAA AACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCC AGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGA TGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAAC TGACTGTCCTA
513.	ME62A12-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVRQTPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DKVTFTVDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSS
514.	ME62A12-HCDR1	artificial	aa	SYWLH
515.	ME62A12-HCDR2	artificial	aa	MIDPSNSDTRFNPNFKD
516.	ME62A12-HCDR3	artificial	aa	YGSYVSPLDY
517.	ME62A12-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGACGCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG

				GACAAGGTCACATTCACTGTAGACACATCTGCCAGCACAGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTCGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCA
518.	ME62A12-L	artificial	aa	DIVMTQTPLSLPVTLGEKVSVSCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDLGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
519.	ME62A12-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYTSSQKNYLA
520.	ME62A12-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
521.	ME62A12-LCDR3	artificial	aa	QQYYAYPWT
522.	ME62A12-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTACCTGTGACACTTGGAGAGAAGGTCTCTGTCAG CTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGTCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACAATCTCCAGAGTGGAGGCTGA GGACCTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACAA AGTTGGAGATCAAA
523.	ME62A12-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVRQTPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DKVTFTVDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPLSLPVTLGEKVSVSCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDLGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
524.	ME62A12-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGACGCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAAGGTCACATTCACTGTAGACACATCTGCCAGCACAGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTCGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTACCTGTGACACTTGGAGAGAA GGTTTCTGTCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCAGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACAATCTCCAG AGTGGAGGCTGAGGACCTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAA
525.	ME62A12 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVRQTPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DKVTFTVDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPLSLPVTLGEKVSVSCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDLGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA

				RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
526.	ME62A12 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGACGCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAAGGTCACATTTCACTGTAGACACATCTGCCAGCACAGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTACCTGTGACACTTGGAGAGAA GGTTTCTGTCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCAGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACAATCTCCAG AGTGGAGGCTGAGGACCTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCT GGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGC CGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAA AACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCC AGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGA TGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAAC TGACTGTCCTA
527.	ME63F2-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVRQTPGQRLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRVTMTVDTSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSS
528.	ME63F2-HCDR1	artificial	aa	SYWLH
529.	ME63F2-HCDR2	artificial	aa	MIDPSNSDTRFNPNFKD
530.	ME63F2-HCDR3	artificial	aa	YGSYVSPLDY
531.	ME63F2-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGACGCCTGGACAAA GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGTCACAATGACTGTAGACACATCTGCCAACACAGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCA
532.	ME63F2-L	artificial	aa	DIVMTQTPLSLPVTVGEQASISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVP

				DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
533.	ME63F2-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYTSSQKNYLA
534.	ME63F2-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
535.	ME63F2-LCDR3	artificial	aa	QQYYAYPWT
536.	ME63F2-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTACCTGTGACAGTTGGAGAGCAGGCTTCTATCAG CTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGTCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAGAGTGGAGGCTGA GGACCTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACAA AGTTGGAGATCAAA
537.	ME63F2-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVRQTPGQRLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRVTMTVDTSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPLSLPVTVGEQASISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
538.	ME63F2-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGACGCCTGGACAAA GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGTCACAATGACTGTAGACACATCTGCCAACACAGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTACCTGTGACAGTTGGAGAGCA GGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCAGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAG AGTGGAGGCTGAGGACCTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAA
539.	ME63F2 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVRQTPGQRLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRVTMTVDTSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPLSLPVTVGEQASISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
540.	ME63F2 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGAAGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGACGCCTGGACAAA GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG

				GACAGGGTCACAATGACTGTAGACACATCTGCCAACACAGCCTACATGGAACTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGT CGTCGTGCTTCTCACATCGTCATCGACCCAGACTCCACTCTCCCTACCTGTCACACTTGCAGACCA GGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCAGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAG AGTGGAGGCTGAGGACCTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCT GGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGC CGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAA AACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCC AGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGA TGAGGCAGAATATTACTGTGTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAAC TGACTGTCCTA
541.	ME62D11-H	artificial	aa	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVKQAPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRATLTVDTSASTAYMLLSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSS
542.	ME62D11-HCDR1	artificial	aa	SYWLH
543.	ME62D11-HCDR2	artificial	aa	MIDPSNSDTRFNPNFKD
544.	ME62D11-HCDR3	artificial	aa	YGSYVSPLDY
545.	ME62D11-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGCCTGAAGTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAAACAGGCGCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGCCACATTGACTGTAGACACATCTGCCAGCACAGCCTACATGCTACTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCA
546.	ME62D11-L	artificial	aa	DIVMTQTPSSLPVTLGETVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISRVKAEDVAVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
547.	ME62D11-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYTSSQKNYLA
548.	ME62D11-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
549.	ME62D11-LCDR3	artificial	aa	QQYYAYPWT

550.	ME62D11-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCCTACCTGTGACACTTGGAGAGACGGTCTCTATCAG CTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGC AGAAACCAGGTCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACACAATCTCCAGAGTGAAGGCTGA GGACGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACAA AGTTGGAGATCAAA
551.	ME62D11-HL	artificial	aa	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVKQAPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRATLTVDTSASTAYMLLSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPSSLPVTLGETVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVKAEDVAVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
552.	ME62D11-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGCCTGAAGTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAAACAGGCGCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGCCACATTGACTGTAGACACATCTGCCAGCACAGCCTACATGCTACTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCACTCCCTCACCTGTGACACTCTGGAGAGAC GGTTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCTGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACAATCTCCAG AGTGAAGGCTGAGGACGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAA
553.	ME62D11 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGPEVVKPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVKQAPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRATLTVDTSASTAYMLLSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPSSLPVTLGETVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVKAEDVAVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
554.	ME62D11 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGCCTGAAGTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAAACAGGCGCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGCCACATTGACTGTAGACACATCTGCCAGCACAGCCTACATGCTACTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCATCCCTCACCTGTGACACTCTGGAGAGAC

				GGTTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCTGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACAATCTCCAG AGTGAAGGCTGAGGACGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCT GGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGC CGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAA AACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCC AGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGA TGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAAC TGACTGTCCTA
555.	ME62C10-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWIHWVKQAPGQRLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRVTITVDTSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSS
556.	ME62C10-HCDR1	artificial	aa	SYWLH
557.	ME62C10-HCDR2	artificial	aa	MIDPSNSDTRFNPNFKD
558.	ME62C10-HCDR3	artificial	aa	YGSYVSPLDY
559.	ME62C10-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAACTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAAACAGGCGCCCCTGGACAAA GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGTCACAATCACTGTAGACACATCTGCCAACACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCA
560.	ME62C10-L	artificial	aa	DIVMTQTPPSLTVTPGEQVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLKISSVEADDVGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
561.	ME62C10-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYTSSQKNYLA
562.	ME62C10-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
563.	ME62C10-LCDR3	artificial	aa	QQYYAYPWT
564.	ME62C10-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGACTCCACCCTCCCTAACTGTGACACCTGGAGAGCAGGTTTCTATCAG CTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGC AGAAACCAGGTCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT

				GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAGTGTGGAGGCTGA CGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACAA AGTTGGAGATCAAA
565.	ME62C10-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWLIWVKQAPGQRLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRVTITVDTSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPPSLTVTPGEQVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISSVEADDVGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
566.	ME62C10-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAACTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAAACAGGCGCCTGGACAAA GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGTCACAATCACTGTAGACACATCTGCCAACACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCACCCTCCCTAACTGTGACACCTGGAGAGCA GGTTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCTGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAG TGTGGAGGCTGACGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAA
567.	ME62C10 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWLHWVKQAPGQRLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRVTITVDTSANTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPPSLTVTPGEQVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISSVEADDVGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
568.	ME62C10 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAACTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAAGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAAACAGGCGCCTGGACAAA GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGTCACAATCACTGTAGACACATCTGCCAACACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCACCCTCCCTAACTGTGACACCTGGAGAGCA GGTTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCTGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAG

				TGTGGAGGCTGACGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCT GGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT CAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGC CGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAA AACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCC AGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGA TGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAAC TGACTGTCCTA
569.	ME62A4-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCRASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRVTMTVDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSS
570.	ME62A4-HCDR1	artificial	aa	SYWLH
571.	ME62A4-HCDR2	artificial	aa	MIDPSNSDTRFNPNFKD
572.	ME62A4-HCDR3	artificial	aa	YGSYVSPLDY
573.	ME62A4-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGATGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAGGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGGCGCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGTCACAATGACTGTAGACACATCTTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCA
574.	ME62A4-L	artificial	aa	DIVMTQTPFSLPVTAGETVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
575.	ME62A4-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYTSSQKNYLA
576.	ME62A4-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
577.	ME62A4-LCDR3	artificial	aa	QQYYAYPWT
578.	ME62A4-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACCCAGACTCCATTCTCCCTACCTGTGACAGCTGGAGAGACGGTTCTCTATCAG CTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGC AGAAACCAGGTCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAGAGTGGAGGCTGA GGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACAA AGTTGGAGATCAAA

579.	ME62A4-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCRASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRVTMTVDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPFSLPVTAGETVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIK
580.	ME62A4-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGATGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAGGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGGCGCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGTCACAATGACTGTAGACACATCTTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCATTCTCCCTACCTGTGACAGCTGGAGAGAC GGTTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCTGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAG AGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAA
581.	ME62A4 HL x l2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVMKPGASVKVSCRASGYTFTSYWLHWVRQAPGQGLEWIGMIDPSNSDTRFNPNFK DRVTMTVDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCATYGSYVSPLDYWGQGTSVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIVMTQTPFSLPVTAGETVSISCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYAYPWTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPA RFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
582.	ME62A4 HL x l2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGGGCTGAAGTGATGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAAGTGTCCTG CAGGGCTTCGGGCTATACCTTCACCAGCTACTGGTTGCACTGGGTTAGACAGGCGCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATAGGCATGATTGATCCTTCCAATAGTGACACTAGGTTTAATCCGAACTTCAAG GACAGGGTCACAATGACTGTAGACACATCTTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCCACATATGGTAGCTACGTTTCCCCTCTGGACTACT GGGGTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACCCAGACTCCATTCTCCCTACCTGTGACAGCTGGAGAGAC GGTTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGTCCCTTTTATATACTAGCAGTCAGAAGAACTACTTGG CCTGGTACCTGCAGAAACCAGGTCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAA TCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCAAAATCTCCAG AGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGCCTATCCGTGGACGTTCG GTGGAGGCACAAAGTTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCT GGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTT

				CAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCA TAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATC TCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACACTGC CGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGT GGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCAC ACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAA AACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCC AGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGGAGGA TGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAAC TGACTGTCCTA
583.	ME75H6-H	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGYANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDFWGQGTTVTVSS
584.	ME75H6-HCDR1	murino	aa	KYWIG
585.	ME75H6-HCDR2	murino	aa	DIHPGGGYANYNEKFKG
586.	ME75H6-HCDR3	murino	aa	SGYDYGSSYDYHGMDF
587.	ME75H6-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC CTCCAACGCCTCCTGCATACACCTTCACTAACTACTGCATAGCTTGCCTAAACCACACGCCCTGCAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTATGCTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCCGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACCATGGTATGGACTTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
588.	ME75H6-L	murino	aa	ELQMTQSPASLSASVGEPVTFTCRASENIYSYLAWYQQKQGKSPQLLIYGATNLADGMSSRFSGS GSGRQYSLKISSLHPDDVATYYCQNVLSTPYTFGGGTKLEIK
589.	ME75H6-LCDR1	murino	aa	RASENIYSYLA
590.	ME75H6-LCDR2	murino	aa	GATNLAD
591.	ME75H6-LCDR3	murino	aa	QNVLSTPYT
592.	ME75H6-L	murino	nt	GAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAACCTGTCACCTTCAC ATGTCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTC CTCAGCTCCTGATCTATGGTGCAACCAACTTGGCAGATGGCATGTCATCGAGGTTCAGTGGCAGT GGATCTGGTAGACAGTATTCTCTCAAGATCAGTAGCCTGCATCCTGACGATGTTGCAACGTATTA CTGTCAAAATGTGTTAAGTACTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
593.	ME75H6-HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGYANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDFWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELQMTQSPASLSASVGEPVTFTCRASENIYSYLAWYQQKQGKSPQLLIYGATNL ADGMSSRFSGSGSGRQYSLKISSLHPDDVATYYCQNVLSTPYTFGGGTKLEIK

594.	ME75H6-HL	murino	nt
			GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC
			CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC
			ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTATGCTAACTACAATGAGAAGTTC
			AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCCAGCTCAGCAGACT
			GACATCTGATGACTCCGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGTAGTAGTTACG
			ATTACCATGGTATGGACTTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT
			TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCT
			ATCTGCATCTGTGGGAGAACCTGTCACCTTCACATGTCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTTATT
			TAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGATCTATGGTGCAACCAACTTG
			GCAGATGGCATGTCATCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTAGACAGTATTCTCTCAAGATCAG
			TAGCCTGCATCCTGACGATGTTGCAACGTATTACTGTCAAAATGTGTTAAGTACTCCGTACACGT
			TCGGAGGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
595.	ME75H6 HL x I2C HL	murino	aa
			EVQLLEQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGYANYNEKF
			KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDFWGQGTTVTVSSGGGG
			SGGGGSGGGGSELQMTQSPASLSASVGEPVTFTCRASENIYSYLAWYQQKQGKSPQLLIYGATNL
			ADGMSSRFSGSGSGRQYSLKISSLHPDDVATYYCQNVLSTPYTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVE
			SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT
			ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG
			GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP
			ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
596.	ME75H6 HL x I2C HL	murino	nt
			GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC
			CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC
			ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTATGCTAACTACAATGAGAAGTTC
			AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT
			GACATCTGATGACTCCGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGTAGTAGTTACG
			ATTACCATGGTATGGACTTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT
			TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCT
			ATCTGCATCTGTGGGAGAACCCTGTCACCTTCACATGTCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTTATT
			TAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGATCTATGGTGCAACCAACTTG
			GCAGATGGCATGTCATCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTAGACAGTATTCTCTCAAGATCAG
			TAGCCTGCATCCTGACGATGTTGCAACGTATTACTGTCAAAATGTGTTAAGTACTCCGTACACGT
			TCGGAGGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCCGGAGGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAG
			TCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCAC
			CTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTC
			GCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCACAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACC
			ATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACAC
			TGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACT

				GGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGT CACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAC AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCT GCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGA GGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCA AACTGACTGTCCTA
597.	ME99B1-H	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKATGYTFSNYWISWVKYRPGHGLEWIGDIYPGGSYTNYNEKF KGKVTLTADTSSRTAYMQLSGLTFEDSAIYYCARSGYDYGSDYDYHGMDYWGQGTTVTVSSG
598.	ME99B1-HCDR1	murino	aa	NYWIS
599.	ME99B1-HCDR2	murino	aa	DIYPGGSYTNYNEKFKG
600.	ME99B1-HCDR3	murino	aa	SGYDYGSDYDYHGMDY
601.	ME99B1-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATTTC CTGCAAGGCTACTGGGTACACCTTCAGTAATTACTGGATAAGTTGGGTAAAGTATAGGCCTGGAC ATGGTCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGCAGTTATACTAATTACAATGAGAAATTC AAGGGCAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGGACAGCCTACATGCAGCTCAGCGGCCT GACATTTGAGGACTCTGCCATCTACTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGTAGTGACTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
602.	ME99B1-L	murino	aa	ELQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYAATNLADGVPSRFSGS RSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASYPYTFGGGTKLEIK
603.	ME99B1-LCDR1	murino	aa	RASENIYSNLA
604.	ME99B1-LCDR2	murino	aa	AATNLAD
605.	ME99B1-LCDR3	murino	aa	LQYASYPYT
606.	ME99B1-L	murino	nt	GAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTGTCACCATCAC ATGTCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTAATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTC CTCAGCTCCTGGTCTATGCTGCAACAAACTTAGCAGATGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGT AGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGTAGACTATTA CTGTCTACAATATGCTAGTTATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
607.	ME99B1-HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKATGYTFSNYWISWVKYRPGHGLEWIGDIYPGGSYTNYNEKF KGKVTLTADTSSRTAYMQLSGLTFEDSAIYYCARSGYDYGSDYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYAATNL ADGVPSRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASYPYTFGGGTKLEIK
608.	ME99B1-HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATTTC CTGCAAGGCTACTGGGTACACCTTCAGTAATTACTGGATAAGTTGGGTAAAGTATAGGCCTGGAC ATGGTCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGCAGTTATACTAATTACAATGAGAAATTC

				AAGGGCAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGGACAGCCTACATGCAGCTCAGCGGCCT
				GACATTTGAGGACTCTGCCATCTACTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGTAGTGACTACG
				ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT
				TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCT
				ATCTGCATCTGTGGGAGAAACTGTCACCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTAATT
				TAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATGCTGCAACAAACTTA
				GCAGATGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAG
				CAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGTAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTATCCGTACACGT
				TCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
609.	ME99B1 HL x I2C HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKATGYTFSNYWISWVKYRPGHGLEWIGDIYPGGSYTNYNEKF
				KGKVTLTADTSSRTAYMQLSGLTFEDSAIYYCARSGYDYGSDYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG
				SGGGGSGGGGSELQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSNLAWYQQKQGKSPQLLVYAATNL
				ADGVPSRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASYPYTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVE
				SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT
				ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG
				GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP
				ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
610.	ME99B1 HL x I2C HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATTTC
				CTGCAAGGCTACTGGGTACACCTTCAGTAATTACTGGATAAGTTGGGTAAAGTATAGGCCTGGAC
				ATGGTCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGCAGTTATACTAATTACAATGAGAAATTC
				AAGGGCAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGGACAGCCTACATGCAGCTCAGCGGCCT
				GACATTTGAGGACTCTGCCATCTACTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGTAGTGACTACG
				ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT
				TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCT
				ATCTGCATCTGTGGGAGAAACTGTCACCATCACATGTCGAGCAAGTGAGAATATTTACAGTAATT
				TAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATGCTGCAACAAACTTA
				GCAGATGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAG
				CAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGTAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTATCCGTACACGT
				TCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCAGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAG
				TCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCAC
				CTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTC
				GCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACC
				ATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACAC
				TGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACT
				GGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT
				GGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGT
				CACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAC

				AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCT GCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGA GGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCA AACTGACTGTCCTA
611.	ME05B7-H	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKTTGYTFGYYWISWLKQRPGHGLEWIGDIYPGGGYTNYHEKF KGKVTLTADTSSRTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARSGYDYGSDYIDYHGMDYWGQGTTVTVSS
612.	ME05B7-HCDR1	murino	aa	YYWIS
613.	ME05B7-HCDR2	murino	aa	DIYPGGGYTNYHEKFKG
614.	ME05B7-HCDR3	murino	aa	SGYDYGSDYIDYHGMDY
615.	ME05B7-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATTTC CTGCAAGACTACTGGGTACACCTTCGGTTATTACTGGATAAAGTTGGTTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTGGTTACACTAACTACCATGAGAAATTC AACGCCAAGCTCACACTGACTCCAGACACATCCTCCAGCCACACCCTACATCCAGCCTCACCAGCCT GACATTTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGATATGACTACGGTAGTGACTACG ATTATCATGGTATGGATTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
616.	ME05B7-L	murino	aa	ELVMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGSVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTDYSLTISNLDQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIK
617.	ME05B7-LCDR1	murino	aa	RASQGISNYLN
618.	ME05B7-LCDR2	murino	aa	YTSRLHS
619.	ME05B7-LCDR3	murino	aa	QQGNTLP
620.	ME05B7-L	murino	nt	GAGCTCGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAG TTGCAGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGATCTG TTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGT GGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGATCAAGAAGATATTGCCACTTACTT TTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTGGACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
621.	ME05B7-HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKTTGYTFGYYWISWLKQRPGHGLEWIGDIYPGGGYTNYHEKF KGKVTLTADTSSRTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARSGYDYGSDYIDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGSVKLLIYYTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLDQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIK
622.	ME05B7-HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATTTC CTGCAAGACTACTGGGTACACCTTCGGTTATTACTGGATAAAGTTGGTTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTGGTTACACTAACTACCATGAGAAATTC AAGGGCAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGGACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCT GACATTTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGATATGACTACGGTAGTGACTACG ATTATCATGGTATGGATTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCCT

				GTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAATTATT TAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGATCTGTTAAACTCCTGATCTACTACACA[-]CAAGATTA CACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAG CAACCTGGATCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTGGACGT TCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
623.	ME05B7 HL x I2C HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKTTGYTFGYYWISWLKQRPGHGLEWIGDIYPGGGYTNYHEKF KGKVTLTADTSSRTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARSGYDYGSDYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGG SGGGGSGGGGSELVMTQTPSSLSASLGDRVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGSVKLLIYYTSRL HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLDQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG[-]KFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
624.	ME05B7 HL x I2C HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATTTC CTGCAAGACTACTGGGTACACCTTCGGTTATTACTGGATAAGTTGGTTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTGGTTACACTAACTACCATGAGAAATTC AAGCGCAAGGCTCACACTGACTCCAGACACATCCTCCAGCACACCCTACATCCACGCTCACCACGCCT GACATTTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGATATGACTACGGTAGTGACTACG ATTATCATGGTATGGATTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGATGACCCAGACTCCATCCTCCCT GTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAATTATT TAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGATCTGTTAAACTCCTGATCTACTACACA[-]CAAGATTA CACTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAG CAACCTGGATCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCGTGGACGT TCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAG TCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTC[-]GGATTCAC CTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTC GCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACC ATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAAC[-]GAGGACAC TGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACT GGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGG[-]GGAACAGT CACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAC AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCT GCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGA GGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCA AACTGACTGTCCTA

625.	ME05F6-H	murino	aa	EVQLLEQSGAEVVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGFANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDYWGQGTTVTVSS
626.	ME05F6-HCDR1	murino	aa	KYWIG
627.	ME05F6-HCDR2	murino	aa	DIHPGGGFANYNEKFKG
628.	ME05F6-HCDR3	murino	aa	SGYDYGSSYDYHGMDY
629.	ME05F6-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGGTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTTTGCTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGTTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
630.	ME05F6-L	murino	aa	ELVMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLIYAASTLDSGVPKRFSGS RSGSDYSLTISSLESEDFADYYCLQYASYPPTFGGGTKLEIK
631.	ME05F6-LCDR1	murino	aa	RASQEISGYLS
632.	ME05F6-LCDR2	murino	aa	AASTLDS
633.	ME05F6-LCDR3	murino	aa	LQYASYPPT
634.	ME05F6-L	murino	nt	GAGCTCGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCAC TTGTCGGGCAAGTCAGGAAATTAGTGGTTACTTAAGCTGGCTTCAGCAGAAACCAGATGGAACTA TTAAACGCCTGATCTACGCCGCATCCACTTTAGATTCTGGTGTCCCAAAAAGGTTCAGTGGCAGT AGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTA CTGTCTACAATATGCTAGTTATCCTCCCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
635.	ME05F6-HL	murino	aa	EVQLLEQSGAEVVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGFANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLIYAASTL DSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFADYYCLQYASYPPTFGGGTKLEIK
636.	ME05F6-HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGGTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTTTGCTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGTTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCTTT ATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGCAAGTCAGGAAATTAGTGGTTACT TAAGCTGGCTTCAGCAGAAACCAGATGGAACTATTAAACGCCTGATCTACGCCGCATCCACTTTA GATTCTGGTGTCCCAAAAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAG CAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTAGTTATCCTCCCACGT

				TCGGAGGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
637.	ME05F6 HL x I2C HL	murino	aa	EVQLLEQSGAEVVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGFANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLIYAASTL DSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFADYYCLQYASYPPTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
638.	ME05F6 HL x I2C HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGGTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTTGCTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCTGCCATCTATTACTGTGTGCAAGATCGGGTTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCTT ATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAGGAAATTAGTGGTTACT TAAGCTGGCTTCAGCAGAAACCAGATGGAACTATTAAACGCCTGATCTACGCCGCATCCACTTTA GATTCTGGTGTCCCAAAAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAG CAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTCTACAATATGCTAGTTTATCCTCCCACGT TCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAG TCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTC GCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACC ATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACAC TGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACT GGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGT CACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAC AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCT GCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGA GGATGAGGCAGAATATTACTGTGTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCA AACTGACTGTCCTA
639.	ME06C6-H	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKIPCKATGYTFSYYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGGYSNYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSGLTSEDSAIYYCARSGYDYGSDYDYHGLDYWGQGTTVTVSS
640.	ME06C6-HCDR1	murino	aa	YYWIG
641.	ME06C6-HCDR2	murino	aa	DIYPGGGYSNYNEKFKG

642.	ME06C6-HCDR3	murino	aa	SGYDYGSDYDYHGLDY
643.	ME06C6-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATTCC CTGCAAGGCTACTGGATACACCTTCAGTTATTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTGGTTATAGTAACTACAATGAGAAATTC AAGGGAAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCGGCCT GACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGATATGACTACGGTAGTGACTACG ATTACCATGGTCTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTCACCGTCTCCTCA
644.	ME06C6-L	murino	aa	ELVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPAR FSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAMYFCQQSRKVPYTFGGGTKLEIK
645.	ME06C6-LCDR1	murino	aa	RASESVEYYGTSLMQ
646.	ME06C6-LCDR2	murino	aa	AASNVES
647.	ME06C6-LCDR3	murino	aa	QQSRKVPYT
648.	ME06C6-L	murino	nt	GAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGCCACCATCTC CTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTTGAATATTATGGCACAAGTTTAATGCAGTGGTACCAACAGAAAC CAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACGTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGG TTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGATGATAT TGCAATGTATTTCTGTCAGCAAAGTAGGAAGGTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTG AGATCAAA
649.	ME06C6-HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKIPCKATGYTFSYYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGGYSNYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSGLTSEDSAIYYCARSGYDYGSDYDYHGLDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYA ASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAMYFCQQSRKVPYTFGGGTKLEIK
650.	ME06C6-HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATTCC CTGCAAGGCTACTGGATACACCTTCAGTTATTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTGGTTATAGTAACTACAATGAGAAATTC AAGGGAAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCGGCCT GACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGATATGACTACGGTAGTGACTACG ATTACCATGGTCTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCTTCTTT GGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGAGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTTGAATATTATG GCACAAGTTTAATGCAGTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGCT GCATCCAACGTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAG CCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGATGATATTTCTGTCAGCAAAGTAGGAAGG TTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
651.	ME06C6 HL x I2C HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKIPCKATGYTFSYYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGGYSNYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSGLTSEDSAIYYCARSGYDYGSDYDYHGLDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYA

			ASNVESGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAMYFCQQSRKVPYTFGGGTKLEIKSGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
652.	ME06C6 HL x I2C HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATTCC CTGCAAGGCTACTGGATACACCTTCAGTTATTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTGGTTATAGTAACTACAATGAGAAATTC AAGGGAAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCGGCCT GACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGATATGACTACGGTAGTGACTACG ATTACCATGGTCTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCAGCTTCTTT GGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGAGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTTGAATATTATG GCACAAGTTTAATGCAGTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGCT GCATCCAACGTAGAAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAG CCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGATGATATTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAGTAGGAAGG TTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCCGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGC CAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGC CTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGG AATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATATAATTATATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAA GACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCT ACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACC TGGTGGAACAGTCACACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAA ACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCC CCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTCGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCCTCACCCTCTCAGG GGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCCAACCGCTGGGTGTTCG GTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
653.	ME06C7-H	murino	aa	EVQLLEQSGAEVVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGFANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDYWGQGTTVTVSS
654.	ME06C7-HCDR1	murino	aa	KYWIG
655.	ME06C7-HCDR2	murino	aa	DIHPGGGFANYNEKFKG
656.	ME06C7-HCDR3	murino	aa	SGYDYGSSYDYHGMDY
657.	ME06C7-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGGTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTTTGCTAACTACAATGAGAAGTTC

				AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGTTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
658.	ME06C7-L	murino	aa	ELQMTQSPTSLAVSLGQRATISCRASQTVYYDGNNYMNWYQHKPGQPPKLLIYATSNLESGIPAR FSGSGSGTDFTLNIHPVEAEDAATYYCQQSYEDPYTFGGGTKLEIK
659.	ME06C7-LCDR1	murino	aa	RASQTVYYDGNNYMN
660.	ME06C7-LCDR2	murino	aa	ATSNLES
661.	ME06C7-LCDR3	murino	aa	QQSYEDPYT
662.	ME06C7-L	murino	nt	GAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCAACTTCTTTGGCTGTGTCTCTCGGGCAGAGGGCCACCATCTC CTGCAGGGCCAGCCAAACTGTTTACTATGATGGTAATAATTATATGAACTGGTATCAACACAAAC CAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGCTACATCCAATCTAGAATCTGGGATCCCAGCCAGG TTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAACATCCATCCTGTGGAGGCGGAGGATGC TGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTTATGAGGATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTG AGATCAAA
663.	ME06C7-HL	murino	aa	EVQLLEQSGAEVVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGFANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELQMTQSPTSLAVSLGQRATISCRASQTVYYDGNNYMNWYQHKPGQPPKLLIYA TSNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEAEDAATYYCQQSYEDPYTFGGGTKLEIK
664.	ME06C7-HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGGTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTTTGCTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGTTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCAACTTCTTT GGCTGTGTCTCTCGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCAGCCAAACTGTTTACTATGATG GTAATAATTATATGAACTGGTATCAACACAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGCT ACATCCAATCTAGAATCTGGGATCCCAGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC CCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGCGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTTATGAGG ATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
665.	ME06C7 HL x I2C HL	murino	aa	EVQLLEQSGAEVVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGFANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELQMTQSPTSLAVSLGQRATISCRASQTVYYDGNNYMNWYQHKPGQPPKLLIYA TSNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEAEDAATYYCQQSYEDPYTFGGGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVAR-RSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQIVVTQEPSLITVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA

				PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
666.	ME06C7 HL x I2C HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGGTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTTGCTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGTTATGACTACGGTAGTTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCCAGATGACCCAGTCTCCAACTTCTTT GGCTGTGTCTCCGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCAGCCAAACTGTTTACTATGATG GTAATAATTATATGAACTGGTATCAACACAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATCTATGCT ACATCCAATCTAGAATCTGGGATCCCAGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC CCTCAACATCCATCCTGTGGAGGCGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTTATGAGG ATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTG CAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGC CTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGG AATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAA GACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCT ACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACTGTCACCGTATCACC TGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAA ACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCC CCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGG GGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCG GTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
667.	ME06B7-H	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKATGYTFTTYWLGWVKQRPGHGLEWIGEIHPGGGYTNYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYYGMDYWGQGTTVTVSS
668.	ME06B7-HCDR1	murino	aa	TYWLG
669.	ME06B7-HCDR2	murino	aa	EIHPGGGYTNYNEKFKG
670.	ME06B7-HCDR3	murino	aa	SGYDYGSSYDYYGMDY
671.	ME06B7-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAAGGCCTGGGACCTCAGTGAAGATTTC CTGCAAGGCTACTGGATACACCTTCACTACTTACTGGCTAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTCACCCTGGAGGTGGTTATACTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCCGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGTAGTTACG ATTACTATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
672.	ME06B7-L	murino	aa	ELVMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSLDSGVPKRFSGS

				RSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGGTKLEIK
673.	ME06B7-LCDR1	murino	aa	RASQDIGSSLN
674.	ME06B7-LCDR2	murino	aa	ATSSLDS
675.	ME06B7-LCDR3	murino	aa	LQYASSPYT
676.	ME06B7-L	murino	nt	GAGCTCGTCATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCAC TTGTCGGGCAAGTCAGGACATTGGTAGTAGCTTAAACTGGCTTCAGCAGGAACCAGATGGAACTA TTAAACGCCTGATCTACGCCACATCCAGTTTAGATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTCAGTGGCAGT AGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGTAGACTATTA CTGTCTACAATATGCTAGTTCTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
677.	ME06B7-HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKATGYTFTTYWLGWVKQRPGHGLEWIGEIHPGGGYTNYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYYGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSL DSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGGTKLEIK
678.	ME06B7-HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTAAGGCCTGGGACCTCAGTGAAGATTTTC CTGCAAGGCTACTGGATACACCTTCACTACTTACTGGCTAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTCACCCTGGAGGTGGTTATACTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCCGCCATCTATTACTGTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACTATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTCATGACCCAGTCTCCATCCTCCTT ATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAGGACATTGGTAGTAGCT TAAACTGGCTTCAGCAGGAACCAGATGGAACTATTAAACGCCTGATCTACGCCACATCCAGTTTA GATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAG CAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGTAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTCTCCGTACACGT TCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
679.	ME06B7 HL x I2C HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELVRPGTSVKISCKATGYTFTTYWLGWVKQRPGHGLEWIGEIHPGGGYTNYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYYGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGSSLNWLQQEPDGTIKRLIYATSSL DSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYCLQYASSPYTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVE SGCCLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
680.	ME06B7 HL x I2C HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTAAGGCCTGGGACCTCAGTGAAGATTTC CTGCAAGGCTACTGGATACACCTTCACTACTTACTGGCTAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTCACCCTGGAGGTGGTTATACTAACTACAATGAGAAGTTC

				AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCCGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACTATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTTCTGAGCTCCTCATGACCCACTCTCCATCCTCCTT ATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAGGACATTGGTAGTAGCT TAAACTGGCTTCAGCAGGAACCAGATGGAACTATTAAACGCCTGATCTACGCCACATCCAGTTTA GATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAG CAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGTAGACTATTACTGTCTACAATATATGCTAGTTCTCCGTACACGT TCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAG TCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTC GCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACC ATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACAC TGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACT GGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGT CACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAC AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCT GCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGA GGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCA AACTGACTGTCCTA
681.	ME06D1-H	murino	aa	EVQLLEQSGAEVVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGFANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDYWGQGTTVTVSS
682.	ME06D1-HCDR1	murino	aa	KYWIG
683.	ME06D1-HCDR2	murino	aa	DIHPGGGFANYNEKFKG
684.	ME06D1-HCDR3	murino	aa	SGYDYGSSYDYHGMDY
685.	ME06D1-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGGTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTTTGCTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCTGCCATCTATTACTGTGTGCAAGATCGGGGTTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
686.	ME06D1-L	murino	aa	ELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVP DRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPYTFGGGTKLEIK
687.	ME06D1-LCDR1	murino	aa	KSSQSLLNSGNQKNYLA
688.	ME06D1-LCDR2	murino	aa	GASTRES
689.	ME06D1-LCDR3	murino	aa	QQHYSTPYT

690.	ME06D1-L	murino	nt
			GAGCTCGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAAACAGTGGAAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGC AGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATCTACGGGGCATCCACTAGGGAATCTGGAGTCCCT GATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGA AGACCTGGCAGATTACTTCTGTCAGCAACATTATAGCACTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCA AGCTTGAGATCAAA
691.	ME06D1-HL	murino	aa
			EVQLLEQSGAEVVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGFANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLI YGASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPYTFGGGTKLEIK
692.	ME06D1-HL	murino	nt
			GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGGTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTTGCTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGTTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCCT GACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAAACAGTG GAAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATC TACGGGGCATCCACTAGGGAATCTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGATTACTTCTGTCAGCAACATT ATAGCACTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
693.	ME06D1 HL x I2C HL	murino	aa
			EVQLLEQSGAEVVRPGTSVKMSCKAAGYTFTKYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIHPGGGFANYNEKF KGKATLTADTSSSTAYMQLSRLTSDDSAIYYCARSGYDYGSSYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLI YGASTRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLADYFCQQHYSTPYTFGGGTKLEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKF LAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
694.	ME06D1 HL x I2C HL	murino	nt
			GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGGTGGTTAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCACTAAGTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTCACCCTGGAGGTGGTTTGCTAACTACAATGAGAAGTTC AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGACT GACATCTGATGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGTTATGACTACGGTAGTAGTTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCCT

				GACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAAACAGTG
				GAAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGCAGCCTCCTAAACTGTTGATC
				TACGGGGCATCCACTAGGGAATCTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGA
				TTTCACTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGATTACTTCTGTCAGCAACATT
				ATAGCACTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCC
				GAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATG
				TGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGG
				GTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCA
				GTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAA
				CTTGAAAACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACA
				TATCCTACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCT
				GGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGT
				ATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACT
				ACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTC
				CTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCT
				CTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGG
				TGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
695.	ME06D2-H	murino	aa	FVQLTESGADLVRPGTSVKLSCKAAGYTFSRYWISWIKQRPGHGLEWIGEILYPGGGYGNYNEN
				KDKVTLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCARSGYDYGSKYDYYGLDYWGQGTTVTVSS
696.	ME06D2-HCDR1	murino	aa	RYWIS
697.	ME06D2-HCDR2	murino	aa	EILYPGGGYGNYNENEKD
698.	ME06D2-HCDR3	murino	aa	SGYDYGSKYDYYGLDY
699.	ME06D2-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGACCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGCTGTC
				CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCAGTAGGTATTGGATAAAGTTGGATAAGGCAGAGGCCTGGAC
				ATGGCCTTGAGTGGGATTGGAGAAATTTACCCTGGAGGTGGTTATGGTAACTACAATGAGAATTTC
				AAGGACAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTATATGCAGCTCAGCTCAGCCT
				GACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTATTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGCAGTAAGTACG
				ATTATTATGGTTTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
700.	ME06D2-L	murino	aa	ELVMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVDGVPSRFSGS
				GSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDAFPPTFGAGTKLEIK
701.	ME06D2-LCDR1	murino	aa	KASQDINSYLS
702.	ME06D2-LCDR2	murino	aa	RANRLVD
703.	ME06D2-LCDR3	murino	aa	LQYDAFPPT
704.	ME06D2-L	murino	nt	GAGCTCGTGATGACACAGTCTCCATCTTCCATGTATGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCAC
				TTGCAAGGCGAGTCAGGACATTAATAGCTATTTAAGCTGGTTCCAGCAGAAACCAGGGAAATCTC
				CTAAGACCCTGATCTATCGTGCAAACAGATTGGTAGATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGT

				GGATCTGGGCAAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGTATGAAGATATGGGAATTTATTA TTGTCTACAGTATGATGCGTTTCCTCCCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
705.	ME06D2-HL	murino	aa	EVQLLEQSGADLVRPGTSVKLSCKAAGYTFSRYWISWIRQRPGHGLEWIGEIYPGGGYGNYNENF KDKVTLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCARSGYDYGSKYDYYGLDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDAFPPTFGAGTKLEIK
706.	ME06D2-HL	murino	nt	CAGGTGCAGCTGCTCGAGTCTGGAGCCTCACCTGGTAAGGCCCTGCCGACTTCACTGAAGCCTGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCAGTAGGTATTGGATAAGTTGGATAAGGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGAAATTTACCCTGGAGGTGGTTATGGTAACTACAATGAGAATTTC AAGGACAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACACAGCCTATATGCAGCTCAGCAGCCT GACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTATTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGCAGTAAGTACG ATTATTATGGTTTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGATGACACAGTCTCCATCTTCCAT GTATGCATCTCTAGGAGAGAGATCACTATCACTTGCAAGGCGAGTCAGGACATTAATAGCTATT TAAGCTGGTTCCAGCAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAGACCCTGATCTATCGTGCAAACAGATTG GTAGATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGCAAGATTATTCTCTCACCATCAG CAGCCTGGAGTATGAAGATATGGGAATTTATTATTGTCTACAGTATGATGCGTTTCCTCCCACGT TCGGTGCTGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
707.	ME06D2 HL x I2C HL	murino	aa	EVQLLEQSGADLVRPGTSVKLSCKAAGYTFSRYWISWIRQRPGHGLEWIGEIYPGGGYGNYNENF KDKVTLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCARSGYDYGSKYDYYGLDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRL VDGVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYCLQYDAFPPTFGAGTKLEIKSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
708.	ME06D2 HL x I2C HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGACCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGCTGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCAGTAGGTATTGGATAAGTTGGATAAGGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGAAATTTACCCTGGAGGTGGTTATGGTAACTACAATGAGAATTTC AAGGACAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACACAGCCTATATGCAGCTCAGCAGCCT GACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTATTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGCAGTAAGTACG ATTATTATGGTTTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGATGACACAGTCTCCATCTTCCAT GTATGCATCTCTAGGAGAGAGATCACTATCACTTGCAAGGCGAGTCAGGACATTAATAGCTATT TAAGCTGGTTCCAGCAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAGACCCTGATCTATCGTGCAAACAGATTG GTAGATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGCAAGATTATTCTCTCACCATCAG CAGCCTGGAGTATGAAGATATGGGAATTTATTATTGTCTACAGTATGATGCGTTTCCTCCCACGT

				TCGGTGCTGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAG
				TCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTC-GGATTCAC
				CTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTC
				GCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACC
				ATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAAC-GAGGACAC
				TGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACT
				GGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGT
				GGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGG-GGAACAGT
				CACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAC
				AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCT
				GCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGA
				GGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCA
				AACTGACTGTCCTA
709.	ME06E10-H	murino	aa	EVQLLEQSGADLVRPGTSVKLSCKAAGYTFSRYWISWIRQRPGHGLEWIGEIYPGGGYGNYNENF KDKVTLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCARSGYDYGSKYDYYGLDYWGQGTTVTVSS
710.	ME06E10-HCDR1	murino	aa	RYWIS
711.	ME06E10-HCDR2	murino	aa	EIYPGGGYGNYNENFKD
712.	ME06E10-HCDR3	murino	aa	SGYDYGSKYDYYGLDY
713.	ME06E10-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGACCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGCTGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCAGTAGGTATTGGATAAGTTGGATAAGGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGAAATTTACCCTGGAGGTGGTTATGGTAACTACAATGAGAATTTC AAGGACAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACACAGCCTATATGCAGCTCAGCAGCCT GACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTATTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGCAGTAAGTACG ATTATTATGGTTTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
714.	ME06E10-L	murino	aa	ELVMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLIYAASTLDSGVPKRFSGS RSGSDYSLTISSLESEDFADYYCLQYASSPYTFGGGTKLEIK
715.	ME06E10-LCDR1	murino	aa	RASQEISGYLS
716.	ME06E10-LCDR2	murino	aa	AASTLDS
717.	ME06E10-LCDR3	murino	aa	LQYASSPYT
718.	ME06E10-L	murino	nt	GAGCTCGTCATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCAC TTGTCGGGCAAGTCAGGAAATTAGTGGTTACTTAAGCTGGCTTCAGCAGAAACCAGATGGAACTA TTAAACGCCTGATCTACGCCGCATCCACTTTAGATTCTGGTGTCCCAAAAAGGTTCAGTGGCAGT AGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTA CTGTCTACAATATGCTAGTTCTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGA-CAAA
719.	ME06E10-HL	murino	aa	EVQLLEQSGADLVRPGTSVKLSCKAAGYTFSRYWISWIRQRPGHGLEWIGEIYPGGGYGNYNENF KDKVTLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCARSGYDYGSKYDYYGLDYWGQGTTVTVSSGGGG

				SGGGGSGGGGSELVMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLIYAASTL DSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFADYYCLQYASSPYTFGGGTKLEIK
720.	ME06E10-HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGACCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGCTGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCAGTAGGTATTGGATAAGTTGGATAAGGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGAAATTTACCCTGGAGGTGGTTATGGTAACTACAATGAGAATTTC AAGGACAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTATATGCAGCTCAGCAGCCT GACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTATTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGCAGTAAGTACG ATTATTATGGTTTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTCATGACCCAGTCTCCATCCTCCTT ATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGCAAGTCAGGAAATTAGTGGTTACT TAAGCTGGCTTCAGCAGAAACCAGATGGAACTATTAAACGCCTGATCTACGCCGCATCCACTTTA GATTCTGGTGTCCCAAAAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAG CAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTCTCCGTACACGT TCGGAGGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
721.	ME06E10-HL x I2C HL	murino	aa	EVQLLEQSGADLVRPGTSVKLSCKAAGYTFSRYWISWIRQRPGHGLEWIGEIYPGGGYGNYNENF KDKVTLTADTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYYCARSGYDYGSKYDYYGLDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLIYAASTL DSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFADYYCLQYASSPYTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
722.	ME06E10-HL x I2C HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGACCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGCTGTC CTGCAAGGCTGCTGGATACACCTTCAGTAGGTATTGGATAAGTTGGATAAGGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGAAATTTACCCTGGAGGTGGTTATGGTAACTACAATGAGAATTTC AAGGACAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTATATGCAGCTCAGCAGCCT GACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTATTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGGCAGTAAGTACG ATTATTATGGTTTGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTCATGACCCAGTCTCCATCCTCCTT ATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGCAAGTCAGGAAATTAGTGGTTACT TAAGCTGGCTTCAGCAGAAACCAGATGGAACTATTAAACGCCTGATCTACGCCGCATCCACTTTA GATTCTGGTGTCCCAAAAAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAG CAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTCTCCGTACACGT TCGGAGGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAG TCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCAC CTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTC GCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACC

				ATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAAACTGAGGACAC TGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGCCTTACT GGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGT GGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGT CACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAC AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCT GCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGA GGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCA AACTGACTCTCCTA
723.	ME06F2-H	murino	aa	EVQLLEQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGSYTNYNEKF KGKVTLTADTSSRTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARSGYDYASDYDYHGMDYWGQGTTVTVSS
724.	ME06F2-HCDR1	murino	aa	NYWIG
725.	ME06F2-HCDR2	murino	aa	DIYPGGSYTNYNEKFKG
726.	ME06F2-HCDR3	murino	aa	SGYDYASDYDYHGMDY
727.	ME06F2-H	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGATGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATATC CTGCAAGGCTACTGGATACACCTTCAGTAATTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTAGTTATACTAACTACAATGAGAAATTC AAGGGCAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGGACAGCCTACATGCAGCTCAGCCAGCCT GACATTTGAGGACTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGCTAGTGACTACG ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
728.	ME06F2-L	murino	aa	ELVLTQSPSSMSASLGDRITITCQATQDIVKNLNWYQQKPGKPPSFLIYYATELAEGVPSRFSGS GSGSDYSLTISNLESEDFADYYCLQFYEFPYTFGGGTKLEIK
729.	ME06F2-LCDR1	murino	aa	QATQDIVKNLN
730.	ME06F2-LCDR2	murino	aa	YATELAE
731.	ME06F2-LCDR3	murino	aa	LQFYEFPYT
732.	ME06F2-L	murino	nt	GAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCATCCTCTATGTCTGCATCTCTGGGAGACAGAATAACCATCAC TTGCCAGGCAACTCAAGACATTGTTAAGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAACCCC CTTCATTCCTGATCTATTATGCAACTGAACTGGCAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGT GGGTCTGGGTCAGACTATTCTCTGACAATCAGCCACCTGGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTA CTGTCTACAGTTTTATGAGTTTCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
733.	ME06F2-HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGSYTNYNEKF KGKVTLTADTSSRTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARSGYDYASDYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSELVLTQSPSSMSASLGDRITITCQATQDIVKNLNWYQQKPGKPPSFLIYYATEL AEGVPSRFSGSGSGSDYSLTISNLESEDFADYYCLQFYEFPYTFGGGTKLEIK
734.	ME06F2-HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGATGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATATC CTGCAAGGCTACTGGATACACCTTCAGTAATTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC

				ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTAGTTATACTAACTACAATGAGAAATTC
				AAGGGCAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGGACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCT
				GACATTTGAGGACTCTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGCTAGTGACTACG
				ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT
				TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCATCCTCTAT
				GTCTGCATCTCTGGGAGACAGAATAACCATCACTTGCCAGGCAACTCAAGACATTGTTAAGAATT
				TAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAACCCCCTTCATTCCTGATCTATTATGCAACTGAACTG
				GCAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGTCAGACTATTCTCTGACAATCAG
				CAACCTGGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAGTTTTATGAGTTTCCGTACACGT
				TCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
735.	ME06F2 HL x I2C HL	murino	aa	EVQLLEQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGSYTNYNEKF
				KGKVTLTADTSSRTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARSGYDYASDYDYHGMDYWGQGTTVTVSSGGGG
				SGGGGSGGGGSELVLTQSPSSMSASLGDRITITCQATQDIVKNLNWYQQKPGKPPSFLIYYATEL
				AEGVPSRFSGSGSGSDYSLTISNLESEDFADYYCLQFYEFPYTFGGGTKLEIKSGGGGSEVQLVE
				SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT
				ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG
				GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP
				ARFSGSLLGGKAALTILSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
736.	ME06F2 HL x I2C HL	murino	nt	GAGGTGCAGCTGCTCGAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGATGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATATC
				CTGCAAGGCTACTGGATACACCTTCAGTAATTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGAC
				ATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTACCCTGGAGGTAGTTATACTAACTACAATGAGAAATTC
				AAGGGCAAGGTCACACTGACTGCAGACACATCCTCCAGGACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCT
				GACATTTGAGGACTCTCTGCCATCTATTACTGTGCAAGATCGGGGTATGACTACGCTAGTGACTACG
				ATTACCATGGTATGGACTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGT
				TCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGAGCTCGTGCTCACCCAGTCTCCATCCTCTAT
				GTCTGCATCTCTGGGAGACAGAATAACCATCACTTGCCAGGCAACTCAAGACATTGTTAAGAATT
				TAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAACCCCCTTCATTCCTGATCTATTATGCAACTGAACTG
				GCAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGTCAGACTATTCTCTGACAATCAG
				CAACCTGGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAGTTTTATGAGTTTCCGTACACGT
				TCGGAGGGGGGACCAAGCTTGAGATCAAA
				ATCTTCCAGAGATGATTTCAAAAAACACTGCTATCTACAAATTGAACAACTTTGAAAACTTGAGGACAC
				TGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACT
				GGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGT
				GGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGT

				CACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAAC AAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCT GCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGA GGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCA AACTGACTGTCCTA
737.	FA22A9-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRVTITIDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSS
738.	FA22A9-HCDR1	artificial	aa	EYTIH
739.	FA22A9-HCDR2	artificial	aa	GINPNNGIPNYNQKFKG
740.	FA22A9-HCDR3	artificial	aa	RRIAYGYDEGHAMDY
741.	FA22A9-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA CACTTCACTGCCATCGCGACGCTATTAATCCTAACAATCGTATTCCTAACTACAACATCACAACTTCAAC GGCAGGGTCACAATAACTATAGACACGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
742.	FA22A9-L	artificial	aa	DIVMTQTPLSLAVTVGETASMSCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
743.	FA22A9-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYSRNQKNYLA
744.	FA22A9-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
745.	FA22A9-LCDR3	artificial	aa	QQYFSYPLT
746.	FA22A9-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTAGCTGTGACAGTTGGAGAGACGGCCTCTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCACTCTCACGATCAGCAGAGTGGAGGCTGA GGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCA AGGTGGAGATCAAA
747.	FA22A9-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRVTITIDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPLSLAVTVGETASMSCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
748.	FA22A9-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGTCACAATAACTATAGACACGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC

			ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTAGCTGT GACAGTTGGAGAGACGGCTTCTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCAC TCTCACGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
749.	FA22A9 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG¯PNYNQKFK GRVTITIDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGIIAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPLSLAVTVGETASMSCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
750.	FA22A9 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGACTTCTCCATACACATTCACTCAATACACCATACACTCCCTGACACAGGCCCCTCCACACA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGTCACAATAACTATAGACACGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTAGCTGT GACAGTTGGAGAGACGGCTTCTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCAC TCTCACGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGGAGGTG CAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGC CTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGG AATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAA GACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCT ACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACTCCGTATCACC TGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAA ACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCC CCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCCTCACCCTCTCAGG

				GGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCG GTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
751.	FA22C11-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTIHWVRQSPGQRLEWMGGINPNNG_PNYNQKFK GRVTITRDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSS
752.	FA22C11-HCDR1	artificial	aa	EYTIH
753.	FA22C11-HCDR2	artificial	aa	GINPNNGIPNYNQKFKG
754.	FA22C11-HCDR3	artificial	aa	RRIAYGYDEGHAMDY
755.	FA22C11-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGTCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGTCACAATAACTAGAGACAAGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCCTATGCACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
756.	FA22C11-L	artificial	aa	DIVMTQTPLSLPVTVGEPASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
757.	FA22C11-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYSRNQKNYLA
758.	FA22C11-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
759.	FA22C11-LCDR3	artificial	aa	QQYFSYPLT
760.	FA22C11-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTACCTGTGACAGTTGGAGAGCCGGCCTCTATCAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACCCTCAAGATCTCTCGTGTGGAGGCGGA GGATGTTGGAATCTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCA AGGTGGAGATCAAA
761.	FA22C11-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTIHWVRQSPGQRLEWMGGINPNNG_PNYNQKFK GRVTITRDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTVGEPASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
762.	FA22C11-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGTCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGTCACAATAACTAGAGACAAGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTACCTGT GACAGTTGGAGAGCCGGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATC

				AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCAC CCTCAAGATCTCTCGTGTGGAGGCGGAGGATGTTGGAATCTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCCTCACGTTCGGTGCCACCAAGCTCGACATCAAA
763.	FA22C11 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTIHWVRQSPGQRLEWMGGINPNNG¯PNYNQKFK GRVTITRDKSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTVGEPASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
764.	FA22C11 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGTCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGTCACAATAACTAGAGACAAGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTACCTGT GACAGTTGGAGAGCCGGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCAC CCTCAAGATCTCTCGTGTGGAGGCGGAGGATGTTGGAATCTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGGAGGTG CAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGC CTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGG AATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAA GACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCT ACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACTGTATCACC TGGTGGAACAGTCACACACTTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAA ACTGGGTCCAACACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCC CCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGG GGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCG GTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
765.	FA22D8-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG¯PNYNQKFK

				GRATITIDTSSSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSS
766.	FA22D8-HCDR1	artificial	aa	EYTIH
767.	FA22D8-HCDR2	artificial	aa	GINPNNGIPNYNQKFKG
768.	FA22D8-HCDR3	artificial	aa	RRIAYGYDEGHAMDY
769.	FA22D8-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGGAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACAATAACTATAGACACGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAC ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
770.	FA22D8-L	artificial	aa	DIVMTQTPLSLPVTVGEQASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLKISSVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
771.	FA22D8-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYSRNQKNYLA
772.	FA22D8-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
773.	FA22D8-LCDR3	artificial	aa	QQYFSYPLT
774.	FA22D8-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTACCTGTGACAGTTGGAGAGCAGGCTCTATCAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCACTCTCCAAGATCAGCAGTGTGGAGGCTGA GGATGTTGGAGTCTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCA AGGTGGAGATCAAA
775.	FA22D8-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRATITIDTSSSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTVGEQASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISSVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
776.	FA22D8-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGGAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACAATAACTATAGACACGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAC ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTACCTGT GACAGTTGGAGAGCAGGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCAC TCTCAAGATCAGCAGTGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTCTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT

				ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
777.	FA22D8 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVEKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRATITIDTSSSTAYMELSSLTSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTVGEQASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISSVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYIQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
778.	FA22D8 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGGAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACAATAACTATAGACACGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAC ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTACCTGT GACAGTTGGAGAGCAGGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCAC TCTCAAGATCAGCAGTGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTCTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTG CAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGC CTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGG AATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATCAGTGAAA GACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCT ACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACC TGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAA ACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCC CCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGG GGTACAGCCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTCTATGGTACAGCCAACCGCTGGGTGTTCG GTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
779.	FA22E8-H	artificial	aa	QVQLVQSGAELVKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRATITIDTSASTAYMELRSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSS
780.	FA22E8-HCDR1	artificial	aa	EYTIH
781.	FA22E8-HCDR2	artificial	aa	GINPNNGIPNYNQKFKG

782.	FA22E8-HCDR3	artificial	aa	RRIAYGYIDEGHAMDY
783.	FA22E8-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACAATAACTATAGACACGTCCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
784.	FA22E8-L	artificial	aa	DIVMTQTPLSLAVTPGEQASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRESGVP DRFSGSGFGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
785.	FA22E8-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYSRNQKNYLA
786.	FA22E8-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
787.	FA22E8-LCDR3	artificial	aa	QQYFSYPLT
788.	FA22E8-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTAGCTGTGACACCTGGAGAGCAGGCCTCTATCAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATTTGGGACGGATTTCACTCTCAAGATCAGCGGAGTGGAGGCTGA GGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCA AGGTGGAGATCAAA
789.	FA22E8-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAELVKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRATITIDTSASTAYMELRSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPLSLAVTPGEQASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGFGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
790.	FA22E8-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACAATAACTATAGACACGTCCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTAGCTGT GACACCTGGAGAGCAGGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATTTGGGACGGATTTCAC TCTCAAGATCAGCGGAGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
791.	FA22E8 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAELVKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRATITIDTSASTAYMELRSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPLSLAVTPGEQASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYLQKPGQSPQLLIYW

				ASTRESGVPDRFSGSGFGTDFTLKISGVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
792.	FA22E8 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACAATAACTATAGACACGTCCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTAGCTGT GACACCTGGAGAGCAGGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTCAGGCAGTGGATTTGGGACGGATTTCAC TCTCAAGATCAGCGGAGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAATCCGGAGGGTGGTGGATCCGAGGTG CAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGC CTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGG AATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAA GACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCT ACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACTGTCACC TGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAA ACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCC CCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTCGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCCTCACCCTCTCAGG GGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCCAACCGCTGGGTGTTCG GTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
793.	FA20H3-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKTSGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG_PNYNQKFK GRATITRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSS
794.	FA20H3-HCDR1	artificial	aa	EYTIH
795.	FA20H3-HCDR2	artificial	aa	GINPNNGTPNYNQKFKG
796.	FA20H3-HCDR3	artificial	aa	RRIAYGYDEGHAMDY
797.	FA20H3-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGATGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG

				GGCAGGGCCACAATAACTAGAGACACGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
798.	FA20H3-L	artificial	aa	DIVMTQTPFSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQSPQLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLNISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
799.	FA20H3-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYSRNQKNYLA
800.	FA20H3-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
801.	FA20H3-LCDR3	artificial	aa	QQYFSYPLT
802.	FA20H3-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACACAGACTCCATTCTCCCTACCTGTGACACCTGGAGAGCCGGCTCTATCAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACCCTCAATATCTCTCGTGTGGAGGCGGA GGATGTTGGAGTCTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCA AGGTGGAGATCAAA
803.	FA20H3-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKTSGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRATITRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPFSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQSPQLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLNISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
804.	FA20H3-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGATGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACAATAACTAGAGACACGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCATTCTCCCTACCTGT GACACCTGAGAGCCCGGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCAC CCTCAATATCTCTCGTGTGGAGGCGGAGGATGTTGGAGTCTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
805.	FA20H3 HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKTSGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRATITRDTSSSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPFSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQSPQLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLNISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQIVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA

				PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
806.	FA20H3 HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGATGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACAATAACTAGAGACACGTCCTCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCATTCTCCCTACCTGT GACACCTGGAGAGCCGGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTCAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCAC CCTCAATATCTCTCGTGTGGAGGCGGAGGATGTTGGAGTCTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAATCCGGAGGGTGGTGGATCCGAGGTG CAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGC CTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGG AATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAA GACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCT ACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTTCACTCACCGTGACCC TGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAA ACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCC CCCGGTACTCCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGG GGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCG GTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
807.	FA19D12-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAHGQSLEWMGGINPNNGGPNYNQKFK GRVTITVDTSASTAYMELRSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSS
808.	FA19D12-HCDR1	artificial	aa	EYTIH
809.	FA19D12-HCDR2	artificial	aa	GINPNNGGPNYNQKFKG
810.	FA19D12-HCDR3	artificial	aa	RRIAYGYDEGHAMDY
811.	FA19D12-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCATGGACAGA GCCTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGTCACAATAACTGTAGACACGTCCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCT

812.	FA19D12-L	artificial	aa	DIVMTQTPFSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
813.	FA19D12-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYSRNQKNYLA
814.	FA19D12-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
815.	FA19D12-LCDR3	artificial	aa	QQYFSYPLT
816.	FA19D12-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACACAGACTCCATTCTCCCTACCTGTGACACCTGGAGAGCCGGCTCTATCAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCACTCTCAAAATCTCCAGAGTGGAGGCTGA GGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCA AGGTGGAGATCAAA
817.	FA19D12-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAHGQSLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRVTITVDTSASTAYMELRSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPFSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
818.	FA19D12-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCATGGACAGA GCCTTGAGTGGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGTCACAATAACTGTAGACACGTCCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGAG ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCATTCTCCCTACCTGT GACACCTGGAGAGCCGGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCAC TCTCAAAATCTCCAGAGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
819.	FA19D12HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTIHWVRQAHGQSLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRVTITVDTSASTAYMELRSLRSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPFSLPVTPGEPASISCKSSQSLLYSRNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
820.	FA19D12HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCATGGACAGA

				GCCTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG
				GGCAGGGTCACAATAACTGTAGACACGTCCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGAG
				ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC
				ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGC
				GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCATTCTCCCTACCTGT
				GACACCTGGAGAGCCGGCTTCTATCAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTATATAGTCGTAATC
				AAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGG
				GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCAC
				TCTCAAAATCTCCAGACTGGACCCTCACGACCTGCCGACTTTATTACTCTCAGCAATATTTACCT
				ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTG
				CAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGC
				CTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGG
				AATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAA
				GACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA
				AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCT
				ACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC
				GGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACC
				TGGTGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAA
				ACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCC
				CCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGG
				GGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCG
				GTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
821.	FA19D9-H	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG_PNYNQKFK GRATLTIDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSS
822.	FA19D9-HCDR1	artificial	aa	EYTIH
823.	FA19D9-HCDR2	artificial	aa	GINPNNGIPNYNQKFKG
824.	FA19D9-HCDR3	artificial	aa	RRIAYGYDEGHAMDY
825.	FA19D9-H	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACATTAACTATAGACACGTCCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAC ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
826.	FA19D9-L	artificial	aa	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCKSSQSLLYSRNQKNYLAWFLQKPGQSPKLLIYWASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
827.	FA19D9-LCDR1	artificial	aa	KSSQSLLYSRNQKNYLA

828.	FA19D9-LCDR2	artificial	aa	WASTRES
829.	FA19D9-LCDR3	artificial	aa	QQYFSYPLT
830.	FA19D9-L	artificial	nt	GACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTACCTGTGACACCTGGAGAGCCGGCTTCTATGAG CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTATATAGTCGTAATCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTTCCTGC AGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT GATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCACTCTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGA GGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCA AGGTGGAGATCAAA
831.	FA19D9-HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRATLTIDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCARRRIAYCYDECHAMDYWCQGTLVTVSSGCGCSC GGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCKSSQSLLYSRNQKNYLAWFLQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIK
832.	FA19D9-HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACATTAACTATAGACACGTCCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAC ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTACCTGT GACACCTGGAGAGCCGGCTTCTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTTCCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCAC TCTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
833.	FA19D9HL x I2C HL	artificial	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTEYTIHWVRQAPGQRLEWMGGINPNNG-PNYNQKFK GRATLTIDTSASTAYMELSSLTSEDTAVYYCARRRIAYGYDEGHAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIVMTQTPLSLPVTPGEPASMSCKSSQSLLYSRNQKNYLAWFLQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYFSYPLTFGGGTKVEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLA PGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
834.	FA19D9HL x I2C HL	artificial	nt	CAGGTGCAGCTGGTCCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTTCAGTAAAGGTGTCCTG CAAGACTTCTGGATACACATTCACTGAATACACCATACACTGGGTGAGACAGGCCCCTGGACAGA GACTTGAGTGGATGGGAGGTATTAATCCTAACAATGGTATTCCTAACTACAATCAGAAGTTCAAG GGCAGGGCCACATTAACTATAGACACGTCCGCCAGCACCGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGAC ATCTGAGGATACTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAAGAATCGCCTATGGTTACGACGAGGGCC

				ATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGC GGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTGACATCGTGATGACACAGACTCCACTCTCCCTACCTGT GACACCTGGAGAGCCGGCTTCTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTATATAGTCGTAATC AAAAGAACTACTTGGCCTGGTTCCTGCAGAAGCCCAGGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATTACTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCAGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCAC TCTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGACGTGGGAGTTTATTACTGTCAGCAATATTTTAGCT ATCCGCTCACGTTCGGTGGTGGGACCAAGGTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTG CAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGC CTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTGG AATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAA GACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAA AACTGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCT ACTGGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGC GGCGGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACC TGGTGGAACAGTCACACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAA ACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCC CCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGG GGTACAGCCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCG GTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
835.	IGF1R12-H	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYPMYWVRQAPGKGLEWVSRISSSGGRTVYADSVK GRFTISRDNSKNTLYIQMNSLRAEDTAVYYCARDRWSRSAAEYGLGGYWGQGTLVTVSS
836.	IGF1R12-HCDR1	artificial	aa	NYPMY
837.	IGF1R12-HCDR2	artificial	aa	RISSSGGRTVYADSVKG
838.	IGF1R12-HCDR3	artificial	aa	DRWSRSAAEYGLGGY
839.	IGF1R12-H	artificial	nt	GAAGTCCAGCTCCTTGAAAGCGGTGGCGGATTGGTCCAGCCTGGAGGCTCTTTGAGACTCTCCTG TGCCGCATCAGGCTTCACCTTTTCCAACTATCCTATGTACTGGGTTCGCCAGGCTCCTGGAAAAG GCTTGGAATGGGTGTCACGGATTAGCTCTAGCGGGGGAAGGACTGTCTATGCCGATTCCGTGAAA GGGAGATTCACCATCTCTCGGGACAATAGCAAGAACACCCTGTATCTCCAGATGAACTCTCTTCG TGCCGAAGACACTGCCGTGTATTACTGCGCACGAGACCGATGGAGCCGATCAGCAGCTGAATACG GCTTGGGAGGCTACTGGGGTCAGGGAACTCTTGTGACTGTCTCTAGC
840.	IGF1R12-L	artificial	aa	DIQMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYLASTRESGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTWTFGQGTKVEIK
841.	IGF1R12-LCDR1	artificial	aa	KSSQSVLYSSNNKNYLA
842.	IGF1R12-LCDR2	artificial	aa	LASTRES
843.	IGF1R12-LCDR3	artificial	aa	QQYYSTWT
844.	IGF1R12-L	artificial	nt	GATATCCAGATGACTCAGAGCCCTGATTCACTGGCAGTGTCTCTCGGAGAACGTGCCACAATCAA

				CTGCAAGAGTAGCCAGTCCGTCCTTTACTCCTCCAACAACAAAAACTACCTCGCATGGTACCAGC AGAAACCTGGGCAGCCACCCAAACTTCTCATCTATCTTGCTTCCACACGTGAGAGTGGCGTGCCT GACCGTTTAGCGGATCCGGTAGCGGAACAGATTTCACTCTCACAATCTCAAGCCTGCAGGCTGA AGATGTCGCAGTCTACTATTGCCAGCAGTATTACTCAACCTGGACATTCGGACAGGGACAAAAG TGGAGATCAAA
845.	IGF1R12-HL	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYPMYWVRQAPGKGLEWVSRISSSGGRTVYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRWSRSAAEYGLGGYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYL ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTWTFGQGTKVEIK
846.	IGF1R12-HL	artificial	nt	GAAGTCCAGCTCCTTGAAAGCGGTGGCGGATTGGTCCAGCCTGGAGGCTCTTTGAGACTCTCCTG TGCCGCATCAGGCTTCACCTTTTCCAACTATCCTATGTACTGGGTTCGCCAGGCTCCTGGAAAAG GCTTGGAATGGGTGTCACGGATTAGCTCTAGCGGGGGAAGGACTGTCTATGCCGATTCCGTGAAA GGGAGATTCACCATCTCTCGGGACAATAGCAAGAACACCCTGTATCTCCAGATGAACTCTCTTCG TGCCGAAGACACTGCCGTGTATTACTGCGCACGAGACCGATGGAGCCGATCAGCAGCTGAATACG GCTTGGGAGGCTACTGGGGTCAGGGAACTCTTGTCTCTAGCGGAGGCGGTGGAAGCGGG GGAGGCGGATCTGGTGGAGGCGGAAGCGATATCCAGATGACTCAGAGCCCTGATTCACTGGCAGT GTCTCTCGGAGAACGTGCCACAATCAACTGCAAGAGTAGCCAGTCCGTCCTTTACTCCTCCAACA ACAAAAACTACCTCGCATGGTACCAGCAGAAACCTGGGCAGCCACCCAAACTTCTCATCTATCTT GCTTCCACACGTGAGAGTGGCGTGCCTGACCGTTTTAGCGGATCCGGTAGCGGAACAGATTTCAC TCTCACAATCTCAAGCCTGCAGGCTGAAGATGTCGCAGTCTACTATTGCCAGCAGTATTACTCAA CCTGGACATTCGGACAGGGGACAAAAGTGGAGATCAAA
847.	IGF1R12HLxl2CHL	artificial	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYPMYWVRQAPGKGLEWVSRISSSGGRTVYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRWSRSAAEYGLGGYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYL ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTWTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGSGGG GSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGL-GGTKFLAP GTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
848.	IGF1R12HLxl2CHL	artificial	nt	GAAGTCCAGCTCCTTGAAAGCGGTGGCGGATTGGTCCAGCCTGGAGGCTCTTTGAGACTCTCCTG TGCCGCATCAGGCTTCACCTTTTCCAACTATCCTATGTACTGGGTTCGCCAGGCTCCTGGAAAAG GCTTGGAATGGGTGTCACGGATTAGCTCTAGCGGGGGAAGGACTGTCTATGCCGATTCCGTGAAA GGGAGATTCACCATCTCTCGGGACAATAGCAAGAACACCCTGTATCTCCAGATGAACTCTCTTCG TGCCGAAGACACTGCCGTGTATTACTGCGCACGAGACCGATGGAGCCGATCAGCAGCTGAATACG GCTTGGGAGGCTACTGGGGTCAGGGAACTCTTGTCTCTAGCGGAGGCGGTGGAAGCGGG GGAGGCGGATCTGGTGGAGGCGGAAGCGATATCCAGATGACTCAGAGCCCTGATTCACTGGCAGT GTCTCTCGGAGAACGTGCCACAATCAACTGCAAGAGTAGCCAGTCCGTCCTTTACTCCTCCAACA

				ACAAAAACTACCTCGCATGGTACCAGCAGAAACCTGGGCAGCCACCCAAACTTCTCATCTATCTT GCTTCCACACGTGAGAGTGGCGTGCCTGACCGTTTTAGCGGATCCGGTAGCGGAACAGATTTCAC TCTCACAATCTCAAGCCTGCAGGCTGAAGATGTCGCAGTCTACTATTGCCAGCAGTATTACTCAA CCTGGACATTCGGACAGGGGACAAAAGTGGAGATCAAATCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAG CTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTC TGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAAT GGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGAC AGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAAAACACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTGAAGAC TGAGGACACTGCCGTGTACTACTGTGTGAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACACATATCCTACT GGGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGC GGCTCCGGTGGTGGTTCTCAGACTGTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGG TGGAACAGTCACACTCACTTGTGGCTCCTCGACTGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACT GGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCACCCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCC GGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCCCTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGT ACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTACTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTG GAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
849.	IGF1R24-H	artificial	aa	EVQLVESGGELVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSRISPSGGSTYYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARFEYYYWGAMDVWGQGTLVTVSS
850.	IGF1R24-HCDR1	artificial	aa	SYAMS
851.	IGF1R24-HCDR2	artificial	aa	RISPSGGSTYYADSVKG
852.	IGF1R24-HCDR3	artificial	aa	EEYYYWGAMDV
853.	IGF1R24-H	artificial	nt	GAAGTTCAGCTGGTGGAATCCGGGGGAGAGCTTGTTCAGCCTGGCGGATCACTTAGGCTGTCCTG TGCTGCAAGCGGCTTCACCTTCTAGCTATGCCATGTCATGGGTGCGACAGGCCCCTGGAAAAG GACTGGAGTGGGTCTCACGTATCTCTCCAAGTGGCGGATCCACATACTACGCCGATAGCGTGAAA GGGAGGTTTACCATTTCCGCTGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACTCACTGAG AGCCGAAGACACTGCCGTGTACTATTGCGCACGGGAGGAGTACTACTATTGGGGAGCTATGGACG TGTGGGGACAGGGAACATTGGTGACTGTGTCTTCC
854.	IGF1R24-L	artificial	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSRASGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSSPLTFGQGTKVEIK
855.	IGF1R24-LCDR1	artificial	aa	RASQSISSYLA
856.	IGF1R24-LCDR2	artificial	aa	GASSRAS
857.	IGF1R24-LCDR3	artificial	aa	QQYYSSPLT
858.	IGF1R24-L	artificial	nt	GATATCCAGATGACACAGAGCCCAAGCTCACTGAGCGCTAGCGTCGGAGATAGAGTCACCATCAC CTGTAGGGCAAGCCAGAGCATCTCTAGCTACCTGGCATGGTACCAGCAGAAACCTGGCAAGGCTC CCAAGCTCCTGATCTACGGCGCTTCATCTAGAGCTAGCGGCGTTCCCTCACGATTTAGCGGAAGC GGAAGCGGAACTGACTTCACCCTGACCATTTCAAGCCTCCAGCCTGAGGATTTCGCCACCTACTA

				CTGCCAGCAGTACTACTCTAGCCCACTCACATTTGGGCAGGGACAAAGGTGGAGATCAAG
859.	IGF1R24-HL	artificial	aa	EVQLVESGGELVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSRISPSGGSTYYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAREEYYYWGAMDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSRASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSSPLTFGQGTKVEIK
860.	IGF1R24-HL	artificial	nt	GAAGTTCAGCTGGTGGAATCCGGGGGAGAGCTTGTTCAGCCTGGCGGATCACTTAGGCTGTCCTG TGCTGCAACCCGCCTTCACCTTCTCTAGCTATCCCATGTCATCGTCCGACAGGCCCCCTCCAAAAC GACTGGAGTGGGTCTCACGTATCTCTCCAAGTGGCGGATCCCACATACTACGCCGATAGCGTGAAA GGGAGGTTTACCATTTCCGCTGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACTCACTGAG AGCCGAAGACACTGCCGTGTACTATTGCGCACGGGAGGAGTACTACTATTGGGGAGCTATGGACG TGTGGGGACAGGGAACATTGGTGACTGTGTCTTCCGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGTGGCGGAAGC GGAGGCGGTGGCAAGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCAAGCTCACTGAGCGCTAGCGTCGGAGA TAGAGTCACCATCACCTGTAGGGCAAGCCAGAGCATCTCTAGCTACCTGGCATGGTACCAGCAGA AACCTGGCAAGGCTCCCAAGCTCCTGATCTACGGCGCTTCATCTAGAGCTAGCGGCGTTCCCTCA CGATTTAGCGGAAGCGGAAGCGGAACTGACTTCACCCTGACCATTTCAAGCCTCCAGCCTGAGGA TTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACTCTAGCCCACTCACATTTGGGCAGGGGACAAAGG TGGAGATCAAG
861.	IGF1R24HLxl2CHL	artificial	aa	EVQLVESGGELVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSRISPSGGSTYYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAREEYYYWGAMDVWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSRASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSSPLTFGQGTKVEIKSGGGGSEVQLVESGGGLV QPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGS LLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
862.	IGF1R24HLxl2CHL	artificial	nt	GAAGTTCAGCTGGTGGAATCCGGGGGAGAGCTTGTTCAGCCTGGCGGATCACTTAGGCTGTCCTG TGCTGCAAGCGGCTTCACCTTCTCTAGCTATGCCATGTCATGGGTGCGACAGGCCCCCTGGAAAAG GACTGGAGTGGGTCTCACGTATCTCTCCAAGTGGCGGATCCCACATACTACGCCGATAGCGTGAAA GGGAGGTTTACCATTTCCGCTGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAACTCACTGAG AGCCGAAGACACTGCCGTGTACTATTGCGCACGGGAGGAGTACTACTATTGGGGAGCTATGGACG TGTGGGGACAGGGAACATTGGTGACTGTGTCTTCCGGTGGCGGAGGAAGCGGAGGTGGCGGAAGC GGAGGCGGTGGAAGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCAAGCTCACTGAGCGCTAGCGTCGGAGA TAGAGTCACCATCACCTGTAGGGCAAGCCAGAGCATCTCTAGCTACCTGGCATGGTACCAGCAGA AACCTGGCAAGGCTCCCAAGCTCCTGATCTACGGCGCTTCATCTAGAGCTAGCGGCGTTCCCTCA CGATTTAGCGGAAGCGGAAGCGGAACTGACTTCACCCTGACCATTTCAAGCCTCCAGCCTGAGGA TTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACTCTAGCCCACTCACATTTGGGCAGGGGACAAAGG TGGAGATCAAGTCCGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGAGGAGGATTGGTG

				CAGCCTGGAGGGTCATTGAAACTCTCATGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAATAAGTACGCCAT GAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTGGAATGGGTTGCTCGCATAAGAAGTAAATATA ATAATTATGCAACATATTATGCCGATTCAGTGAAAGACAGGTTCACCATCTCCAGAGATGATTCA AAAAACACTGCCTATCTACAAATGAACAACTTCAAGACTCAGCACACTGCCCGTCTACTACTCT GAGACATGGGAACTTCGGTAATAGCTACATATCCTACTGGGCTTACTGGGCCAAGGGACTCTGG TCACCGTCTCCTCAGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGTTCTCAGACT GTTGTGACTCAGGAACCTTCACTCACCGTATCACCTGGTGGAACAGTCACACTCACTCACTGTGGCTC CTCGACTGGGGCTGTTACATCTGGCAACTACCCAAACTGGGTCCAACAAAAACCAGGTCAGGCAC CCCGTGGTCTAATAGGTGGGACTAAGTTCCTCGCCCCCGGTACTCCTGCCAGATTCTCAGGCTCC CTGCTTGGAGGCAAGGCTGCCCTCACCCTCTCAGGGGTACAGCCAGAGGATGAGGCAGAATATTA CTGTGTTCTATGGTACAGCAACCGCTGGGTGTTCGGTGGAGGAACCAAACTGACTGTCCTA
863.	1-27 de CD3épsilon de *Macaca fascicularis*	*Macaca fascicularis*	aa	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTILTC
864.	1-27 de CD3épsilon de *Macaca fascicularis*	*Macaca fascicularis*	aa	QDGNEEMGSITQTPYQVSISGTTVILT
865.	1-27 de CD3épsilon de *Macaca mulatta*	*Macaca mulatta*	aa	QDGNEEMGSITQTPYHVSISGTTVILT

REIVINDICACIONES

1. Un método para la selección de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprenden un primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de CD3 y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular del antígeno de membrana específico de próstata (PSMA), que comprende las etapas de:

(a) proporcionar al menos tres tipos de células hospedadoras que expresan

(i) el dominio extracelular humano wt de PSMA que tiene SEQ ID NO: 447 en la superficie celular;

(ii) una forma mutada del PSMA humano wt en la superficie celular, en la que los residuos de aminoácido en las posiciones 140, 169, 191, 308, 334, 339, 344, 624, 626, 716, 717 y 721 se mutan a los residuos de aminoácido correspondientes del PSMA de rata wt; y

(iii) el dominio extracelular wt de rata de PSMA en la superficie celular;

(b) poner en contacto cada tipo de células hospedadoras (i), (ii) y (iii) de la etapa (a) con los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla y células T efectoras; e

(c) identificar y aislar los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que median en la lisis de células hospedadoras que expresan el dominio extracelular humano wt de PSMA en la superficie celular según (b)(i) y de células hospedadoras que expresan la forma mutada del PSMA humano wt en la superficie celular según (b)(ii) pero no de células hospedadoras que expresan el dominio extracelular wt de rata de PSMA en la superficie celular según b(iii).

2. Un método para la selección de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprenden un primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de CD3 y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular de la proteína de activación de fibroblastos α (FAPα), que comprende las etapas de:

(a) proporcionar al menos tres tipos de células hospedadoras que expresan

(i) el dominio extracelular humano wt de FAPα que tiene SEQ ID NO: 448 en la superficie celular;

(ii) una forma mutada de la FAPα humana wt en la superficie celular, en la que los residuos de aminoácido en las posiciones 144, 185, 186, 229, 267, 273, 274, 278, 284, 301, 328, 329, 331, 335 y 362 se mutan a los residuos de aminoácido correspondientes de la FAPα de ratón wt; y

(iii) el dominio extracelular wt de ratón de FAPα en la superficie celular;

(b) poner en contacto cada tipo de células hospedadoras (i), (ii) y (iii) de la etapa (a) con los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla y células T efectoras; e

(c) identificar y aislar los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que median en la lisis de células hospedadoras que expresan el dominio extracelular humano wt de FAPα en la superficie celular según (b)(i) y de células hospedadoras que expresan la forma mutada de la FAPα humana wt en la superficie celular según (b)(ii) pero no de células hospedadoras que expresan el dominio extracelular wt de ratón de FAPα en la superficie celular según b(iii).

3. Un método para la selección de anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que comprenden un primer dominio de unión que puede unirse a un epítopo de CD3 y un segundo dominio de unión que puede unirse al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (c-MET), endosialina (TEM1) y el receptor del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1R), que comprende las etapas de:

(a) identificar los 640 residuos de aminoácido proximales a la membrana del homólogo humano y de roedor del dominio extracelular de c-MET, TEM1 o IGF-1R;

(b) proporcionar células hospedadoras que expresan

(i) el dominio extracelular humano wt de c-MET, TEM1 o IGF-1R en la superficie celular;

(ii) una proteína de fusión que comprende los 640 residuos de aminoácido proximales a la membrana humanos identificados en la etapa (a) y los >640 residuos de aminoácido de roedor de c-MET, TEM1 o IGF-1R; y

(iii) el dominio extracelular wt de roedor de c-MET, TEM1 o IGF-1R;

(c) poner en contacto las células hospedadoras según la etapa (b) con los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla y células T efectoras; e

(d) identificar y aislar los anticuerpos biespecíficos de cadena sencilla que median en la lisis de células hospedadoras según (b)(i) y (b)(ii) pero no de células hospedadoras según b(iii).

4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el primer dominio de unión se une a CD3 épsilon (CD3ε) de ser humano y *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* o *Saimiri sciureus*.

5. El método según la reivindicación 4, en el que el primer dominio de unión comprende una región VL que comprende CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 seleccionadas de:

(a) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 27, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO. 28 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 29;

(b) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 117, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO. 118 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 119; y

(c) CDR-L1 tal como se representa en SEQ ID NO. 153, CDR-L2 tal como se representa en SEQ ID NO. 154 y CDR-L3 tal como se representa en SEQ ID NO. 155.

6. El método según la reivindicación 4, en el que el primer dominio de unión comprende una región VH que comprende CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 seleccionadas de:

(a) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 12, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 13 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 14;

(b) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 30, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 31 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 32;

(c) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 48, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 49 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 50;

(d) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 66, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 67 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 68;

(e) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 84, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 85 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 86;

(f) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 102, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 103 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 104;

(g) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 120, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 121 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 122;

(h) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 138, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 139 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 140;

(i) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 156, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 157 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 158; y

(j) CDR-H1 tal como se representa en SEQ ID NO. 174, CDR-H2 tal como se representa en SEQ ID NO. 175 y CDR-H3 tal como se representa en SEQ ID NO. 176.

7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que el segundo dominio de unión se une a epítopos/sitios de unión seleccionados del grupo que consiste en:

epítopos/sitios de unión en los cuatro dominios de Ig que tienen SEQ ID NO: 436, un dominio rico en cisteína que tiene SEQ ID NO: 437 o la cadena beta de un dominio sema que tiene SEQ ID NO: 438 del dominio extracelular de c-MET,

epítopos/sitios de unión en el dominio de mucina que tiene SEQ ID NO: 440, los tres dominios similares a EGF que tienen SEQ ID NO: 441, o el dominio Sushi/SCR/CCP que tiene SEQ ID NO: 442 del dominio extracelular de TEM1, y

epítopos/sitios de unión en los tres dominios de fibronectina tipo III que tienen SEQ ID NO: 444, y el dominio L2 que tiene SEQ ID NO: 445 del dominio extracelular de IGF-1R.

Figura 3


1 78
PSMA humano MWNLLHETDSAVATARRPRWLCAGALVLAG-GFFLLGFLFGWFIKSSNEATNITPKHNMK-AFLDELKAENIKKFLYNFT
PSMA de rata MWNAQQDSDSAEALGRRQRWFCAGTLVLAFTGTFIIGFLFGWFIKPSNDSTSSVSYPGMKKAFLQELKAENIKKFLYNFT
79 158
PSMA humano QIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFNTSLFEPPPPGYENVSDIV
PSMA de rata RTPHLAGTQHNFELAKQIHAQWKEFGLDLVELSDYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIFKTSLAELSPPGYENISDVV
159 238
PSMA humano PPFSAFSPQGMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPG
PSMA de rata PPYSAFSPQGTPEGDLVYVNYARTEDFFKLERVMKINCSGKIVIARYGQVFRGNKVKNAQLAGAKGIILYSDPADYFVPG
239 318
PSMA humano VKSYPDGWNLPGGGVQRGNILNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRRGIAEAVGLPSIPVHPIGYYDAQKLLEKMGGSAPPDSS
PSMA de rata VKSYPDGWNLPGGGVQRGNVLNLNGAGDPLTPGYPANEYAYRHEFTEAVGLPSIPVHPIGYDDAQKLLEHMGGSAPPDSS
319 398
PSMA humano WRGSLKVPYNVGPGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEI
PSMA de rata WKGGLKVPYNVGPGFAGNFSKQKVKLHIHSYNKVTRIYNVIGTLKGAVEPDRYVILGGHRDAWVFGGIDPQSGAAVVHEI
399 478
PSMA humano VRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLT
PSMA de rata VRTFGTLKKKGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEEHSRLLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMHSLVYNLT
479 558
PSMA humano KELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPEFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGYPLYHSVYET
PSMA de rata KELPSPDEGFEGKSLYDSWKEKSPSTEFIGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWKNNKVSSYPLYHSVYET
559 638
PSMA humano YELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSAVKN
PSMA de rata YELVEKFYDPTFKYHLTVAQVRGAMVFELANSIVLPFDCQSYAVALKKHAETIYNISMNHPQEMKAYMISFDSLFSAVNN
639 718
PSMA humano FTEIASKFSERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESK
PSMA de rata FTDVASKFNQRLQDLDKSNPILLRILNDQLMYLERAFIDPLGLPGRPFYRHIIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDINNK
719 750
PSMA humano VDPSKAWGEVKRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA
PSMA de rata VDTSKAWREVKRQISIAAFTVQAAAETLREVD

Figura 4

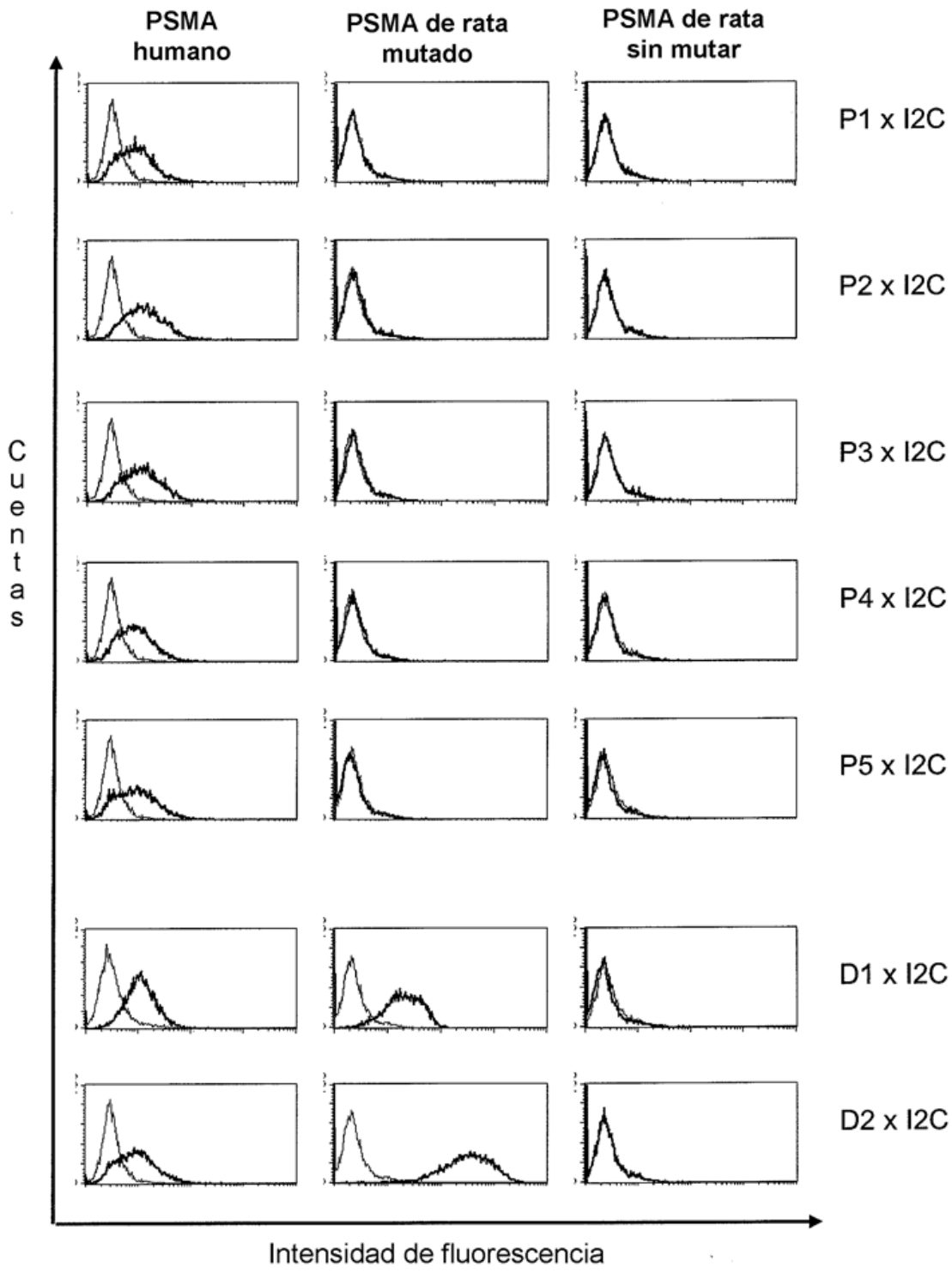

PSMA humano
PSMA de rata mutado
PSMA de rata sin mutar
P1 x I2C
P2 x I2C
P3 x I2C
P4 x I2C
P5 x I2C
D1 x I2C
D2 x I2C
Cuentas
Intensidad de fluorescencia

Figura 5

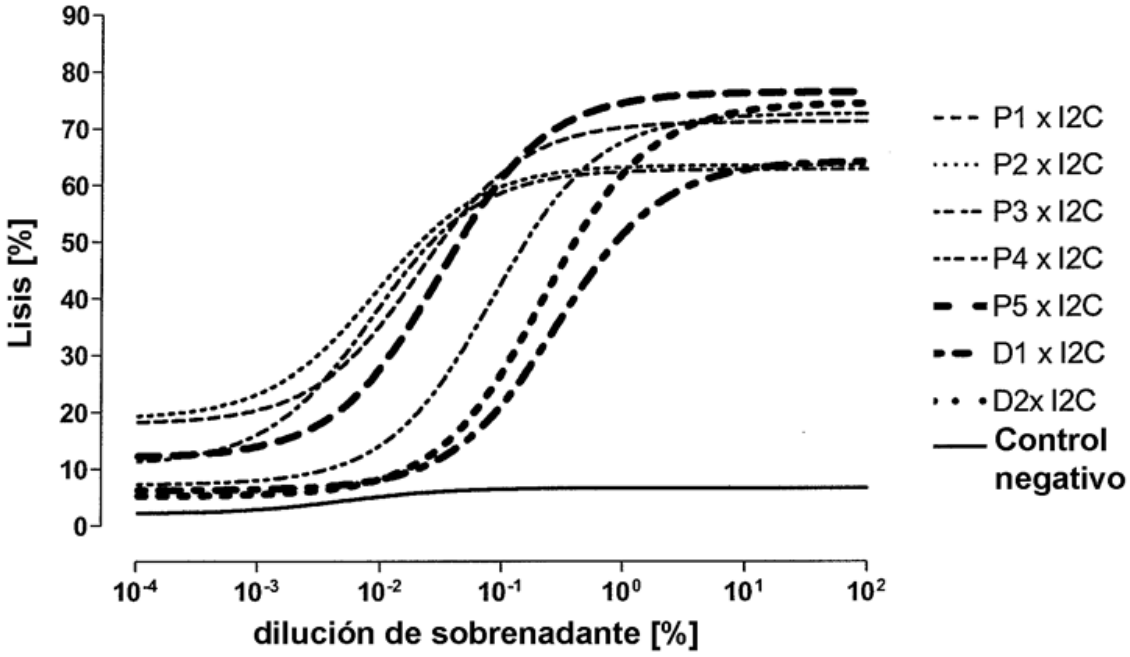

90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Lisis [%]
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
dilución de sobrenadante [%]
P1 x I2C
P2 x I2C
P3 x I2C
P4 x I2C
P5 x I2C
D1 x I2C
D2x I2C
Control negativo

Figura 6

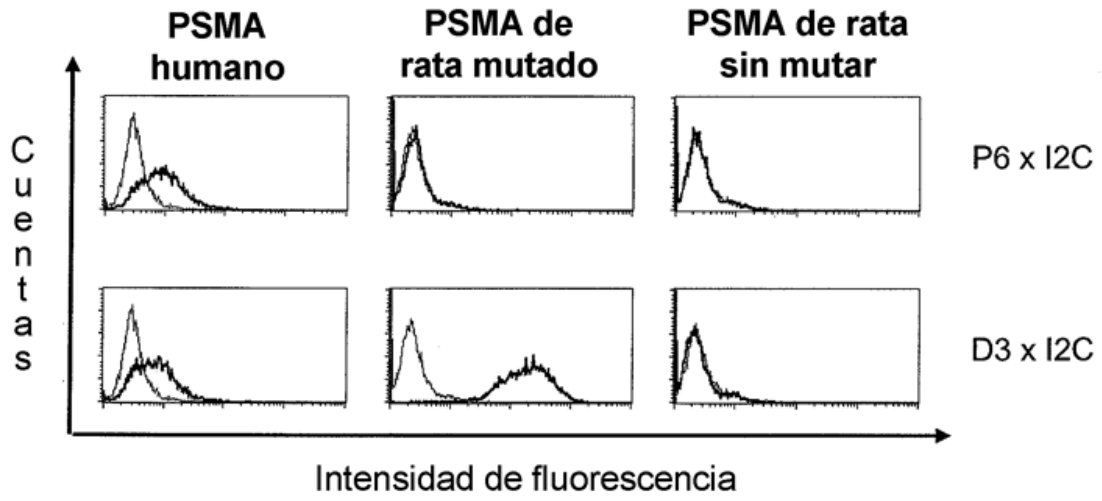


Figura 7

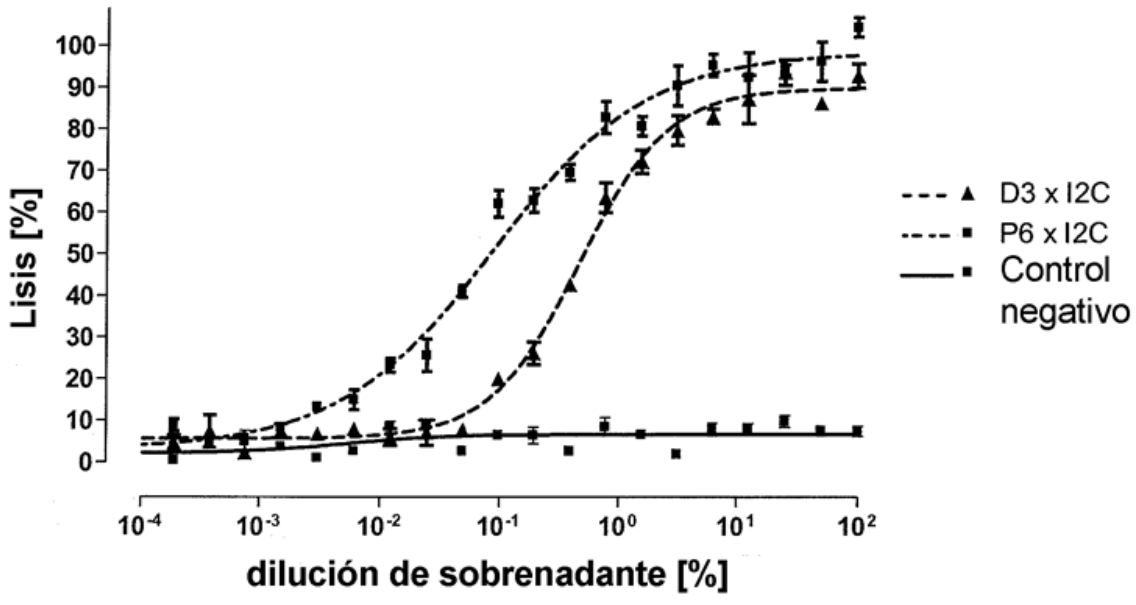


Figura 8

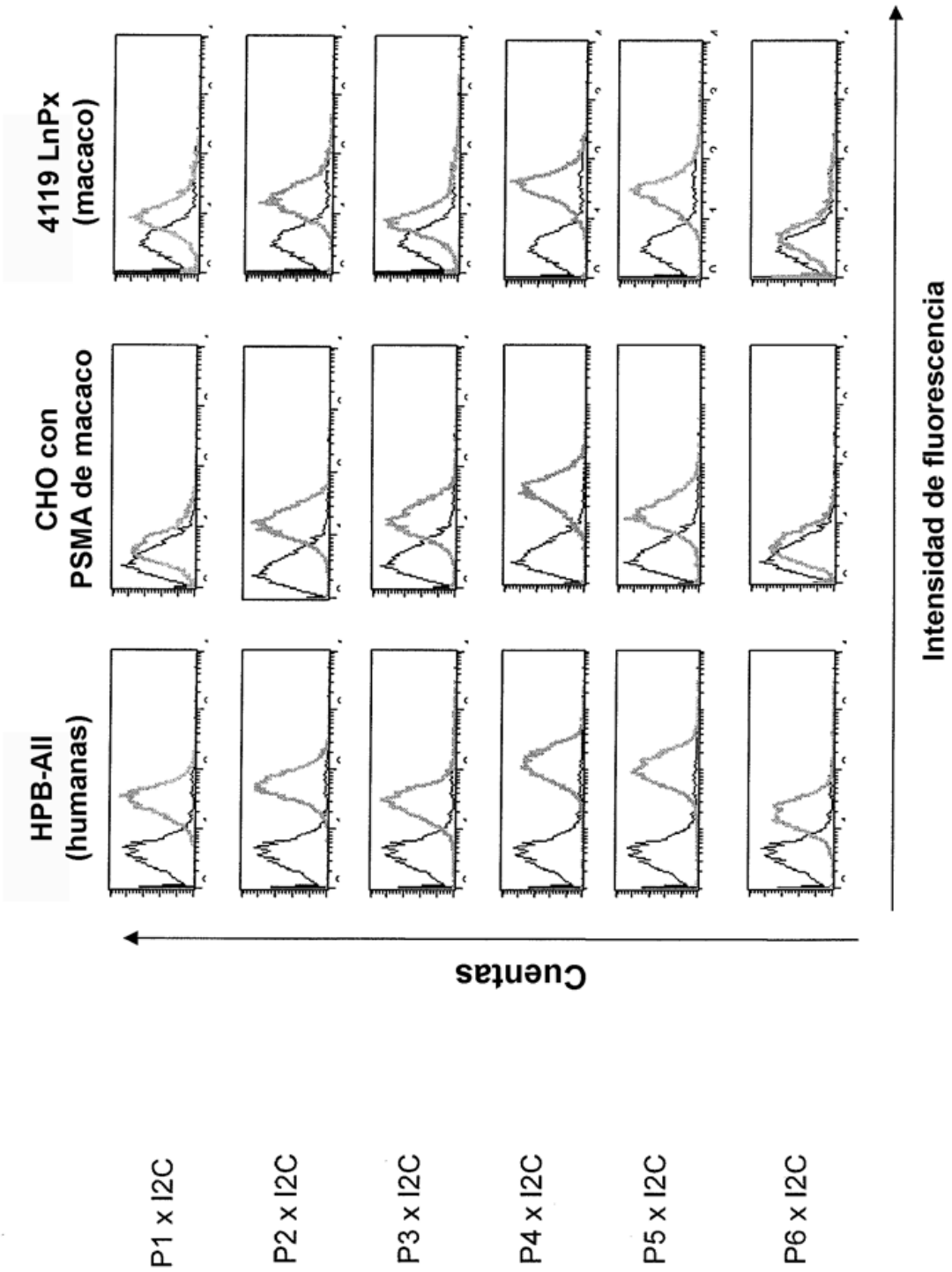
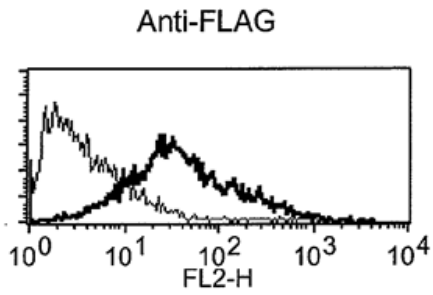

HPB-All (humanas)
CHO con PSMA de macaco
4119 LnPx (macaco)
Cuentas
Intensidad de fluorescencia
P1 x I2C
P2 x I2C
P3 x I2C
P4 x I2C
P5 x I2C
P6 x I2C

Figura 9

```
                1                                                  80
FAPalfa humana  MKTWVKIVFGVATSAVLALLVMCIVLRPSRVHNSEENTMRALTLKDILNGTFSYKTFFPNWISGQEYLHQSADNNIVLYN
FAPalfa murina  MKTWLKTVFGVTTLAALALVVICIVLRPSRVYKPEGNTKRALTLKDILNGTFSYKTYFPNWISEQEYLHQSEDDNIVFYN
               81                                                 160
FAPalfa humana  IETGQSYTILSNRTMKSVNASNYGLSPDRQFVYLESDYSKLWRYSYTATYYIYDLSNGEFVRGNELPRPIQYLCWSPVGS
FAPalfa murina  IETRESYIILSNSTMKSVNATDYGLSPDRQFVYLESDYSKLWRYSYTATYYIYDLQNGEFVRGYELPRPIQYLCWSPVGS
              161                                                 240
FAPalfa humana  KLAYVYQNNIYLKQRPGDPPFQITFNGRENKIFNGIPDWVYEEEMLATKYALWWSPNGKFLAYAEFNDTDIPVIAYSYYG
FAPalfa murina  KLAYVYQNNIYLKQRPGDPPFQITYTGRENRIFNGIPDWVYEEEMLATKYALWWSPDGKFLAYVEFNDSDIPIIAYSYYG
              241                                                 320
FAPalfa humana  DEQYPRTINIPYPKAGAKNPVVRIFIIDTTYPAYVGPQEVPVPAMIASSDYYFSWLTWVTDERVCLQWLKRVQNVSVLSI
FAPalfa murina  DGQYPRTINIPYPKAGAKNPVVRVFIVDTTYPHHVGPMEVPVPEMIASSDYYFSWLTWVSSERVCLQWLKRVQNVSVLSI
              321                                                 400
FAPalfa humana  CDFREDWQTWDCPKTQEHIEESRTGWAGGFFVSTPVFSYDAISYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQITSGKWEAINI
FAPalfa murina  CDFREDWHAWECPKNQEHVEESRTGWAGGFFVSTPAFSQDATSYYKIFSDKDGYKHIHYIKDTVENAIQITSGKWEAIYI
              401                                                 480
FAPalfa humana  FRVTQDSLFYSSNEFEEYPGRRNIYRISIGSYPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASFSDYAKYYALVCYGPGIPISTLHDGR
FAPalfa murina  FRVTQDSLFYSSNEFEGYPGRRNIYRISIGNSPPSKKCVTCHLRKERCQYYTASFSYKAKYYALVCYGPGLPISTLHDGR
              481                                                 560
FAPalfa humana  TDQEIKILEENKELENALKNIQLPKEEIKKLEVDEITLWYKMILPPQFDRSKKYPLLIQVYGGPCSQSVRSVFAVNWISY
FAPalfa murina  TDQEIQVLEENKELENSLRNIQLPKVEIKKLKDGGLTFWYKMILPPQFDRSKKYPLLIQVYGGPCSQSVKSVFAVNWITY
              561                                                 640
FAPalfa humana  LASKEGMVIALVDGRGTAFQGDKLLYAVYRKLGVYEVEDQITAVRKFIEMGFIDEKRIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGL
FAPalfa murina  LASKEGIVIALVDGRGTAFQGDKFLHAVYRKLGVYEVEDQLTAVRKFIEMGFIDEERIAIWGWSYGGYVSSLALASGTGL
              641                                                 720
FAPalfa humana  FKCGIAVAPVSSWEYYASVYTERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAKALVNA
FAPalfa murina  FKCGIAVAPVSSWEYYASIYSERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVDYLLIHGTADDNVHFQNSAQIAKALVNA
              721                                                 760
FAPalfa humana  QVDFQAMWYSDQNHGLS-GLSTNHLYTHMTHFLKQCFSLSD
FAPalfa murina  QVDFQAMWYSDQNHGISSGRSQNHLYTHMTHFLKQCFSLSD
```

CHO transfectadas con un antígeno de FAPA humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos



CHO transfectadas con FAPA murina

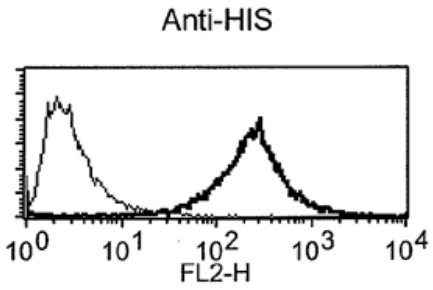


Figura 10

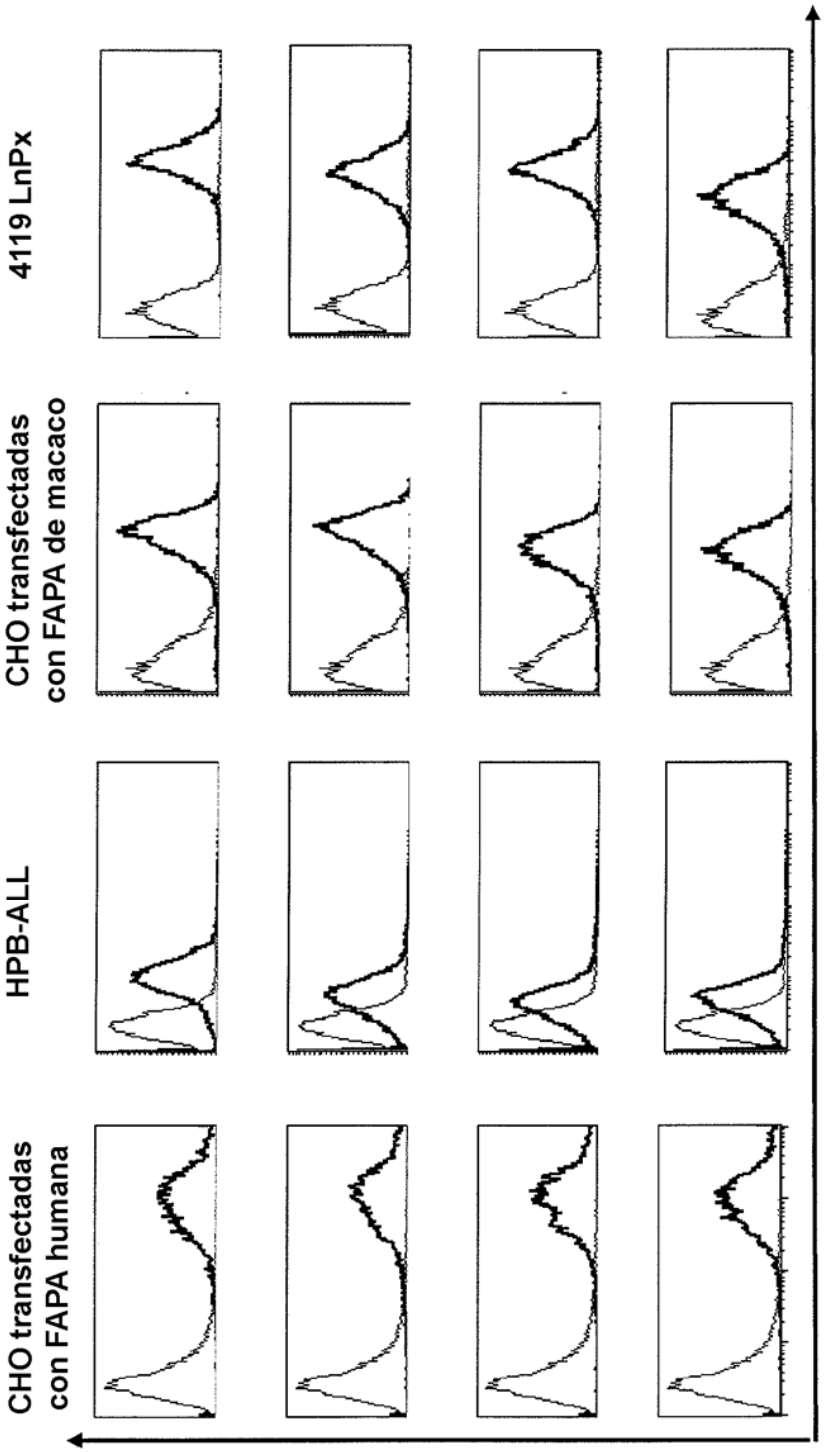

CHO transfectadas con FAPA humana
HPB-ALL
CHO transfectadas con FAPA de macaco
4119 LnPx
FA19D12HLxl2CHL
FA20H3HLxl2CHL
FA22A9HLxl2CHL
FA22C11HLxl2CHL
Cuentas
Intensidad de fluorescencia

Figura 11a

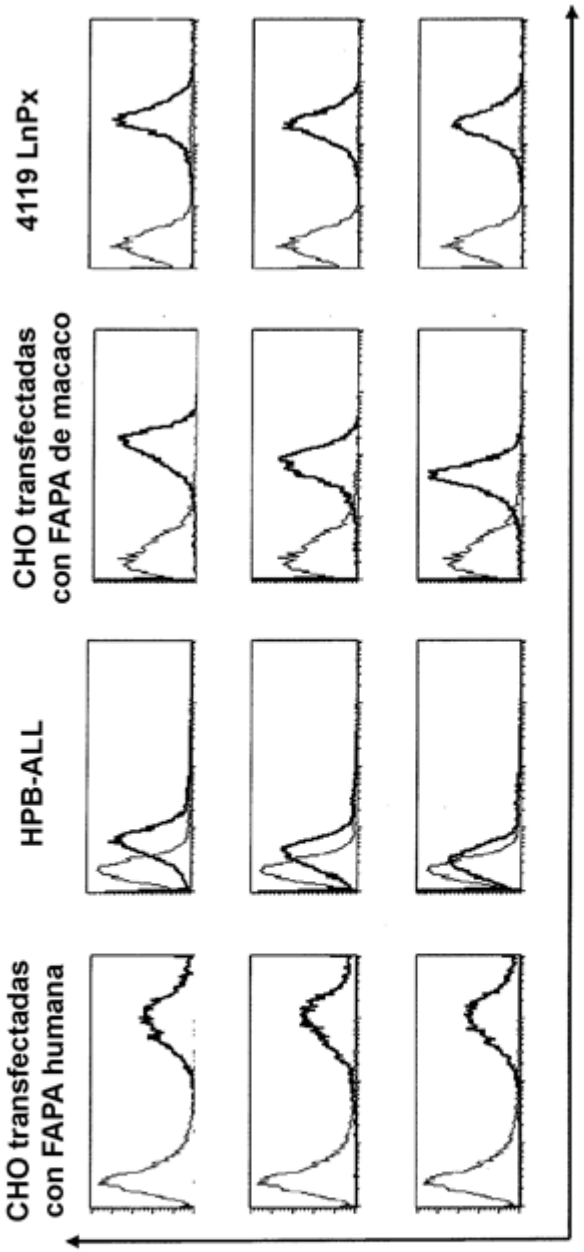
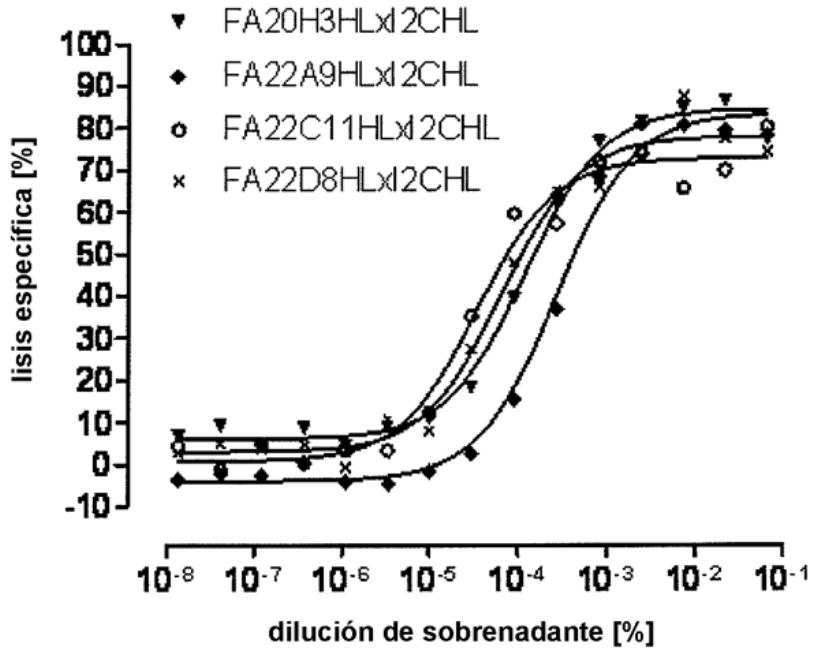

CHO transfectadas con FAPA humana
HPB-ALL
CHO transfectadas con FAPA de macaco
4119 LnPx
FA19D9HLxl2CHL
FA22D8HLxl2CHL
FA22E8HLxl2CHL
Cuentas
Intensidad de fluorescencia

Figura 11b

Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con FAPA humana
Razón de E:T 10:1



Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 humanas estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con FAPA humana
Razón de E:T 10:1

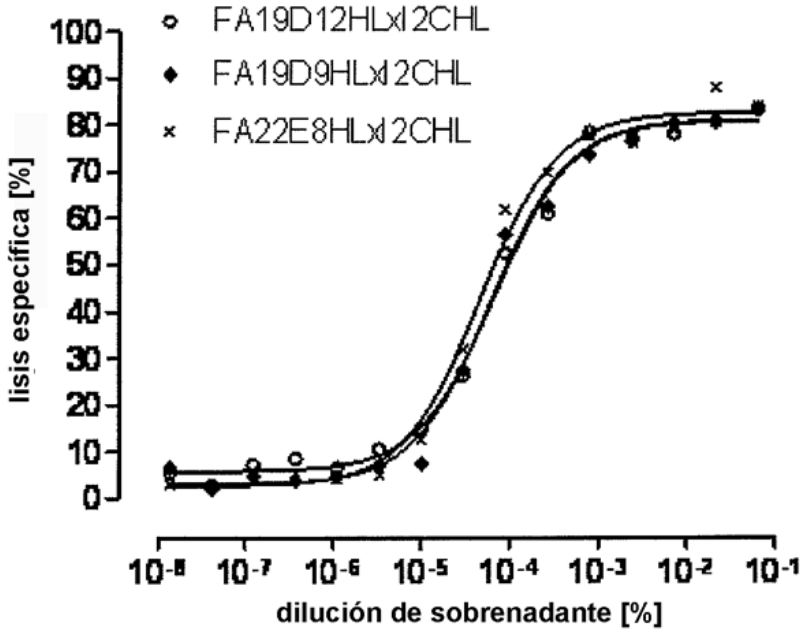
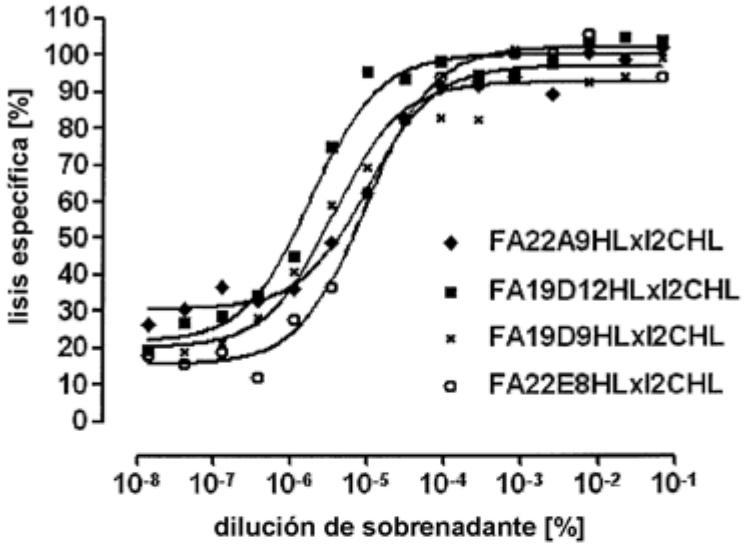


Figura 12a

Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con un antígeno de FAPA humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos
Razón E:T 10:1



Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con un antígeno de FAPA humana mutado con epítopos distales a la membrana murinos
Razón E:T 10:1

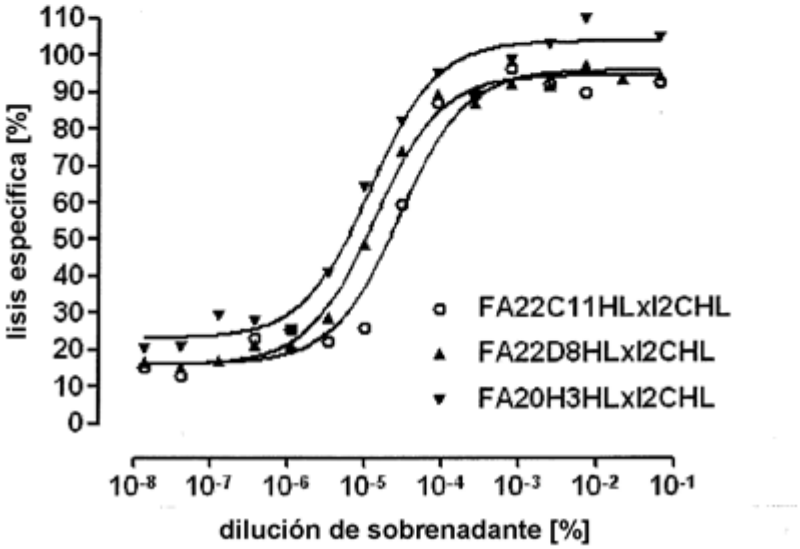
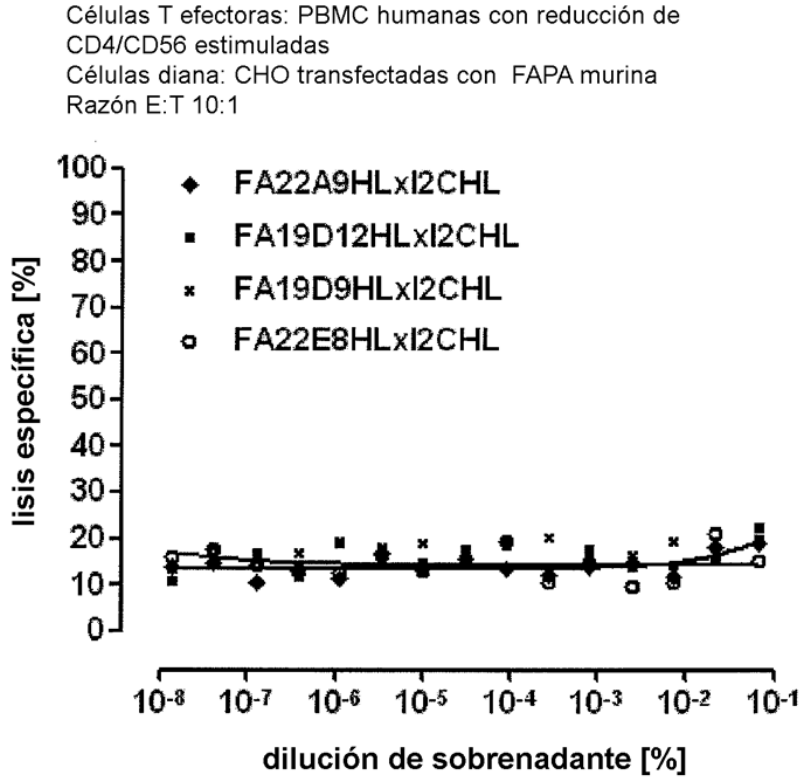


Figura 12b


Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con FAPA murina
Razón E:T 10:1
FA22A9HLxI2CHL
FA19D12HLxI2CHL
FA19D9HLxI2CHL
FA22E8HLxI2CHL
lisis específica [%]
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
10-8 10-7 10-6 10-5 10-4 10-3 10-2 10-1
dilución de sobrenadante [%]

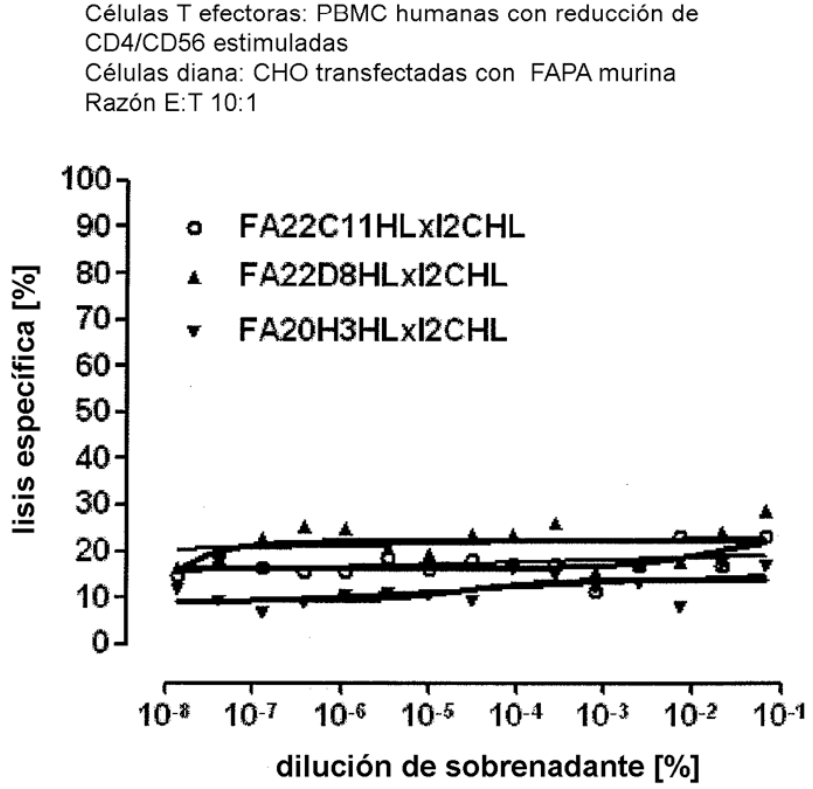

Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con FAPA murina
Razón E:T 10:1
FA22C11HLxI2CHL
FA22D8HLxI2CHL
FA20H3HLxI2CHL
lisis específica [%]
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
10-8 10-7 10-6 10-5 10-4 10-3 10-2 10-1
dilución de sobrenadante [%]

Figura 12c

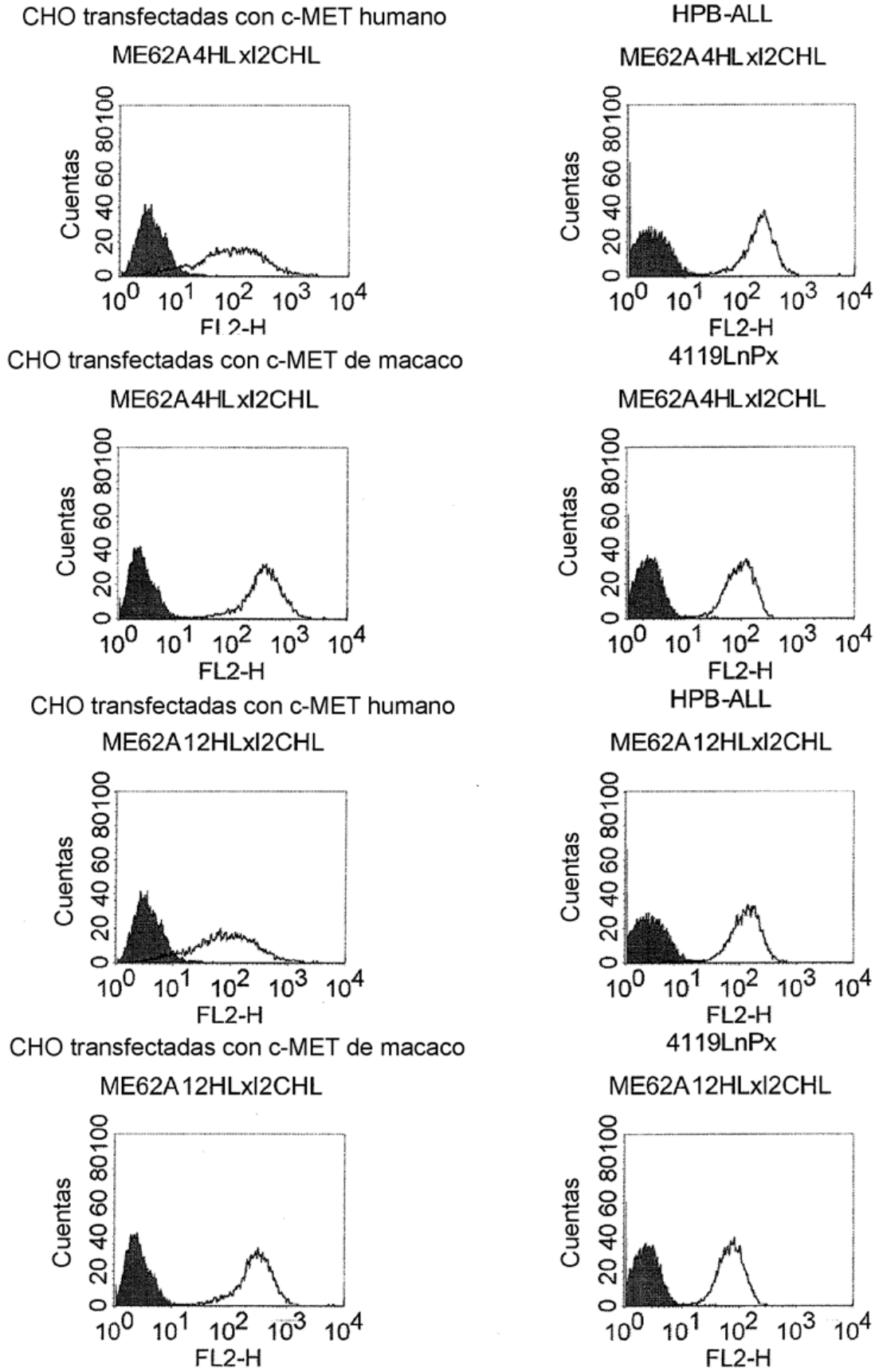

CHO transfectadas con c-MET humano
ME62A4HLxI2CHL
HPB-ALL
ME62A4HLxI2CHL
Cuentas
0 20 40 60 80100
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4
FL2-H
CHO transfectadas con c-MET de macaco
ME62A4HLxI2CHL
4119LnPx
ME62A4HLxI2CHL
CHO transfectadas con c-MET humano
ME62A12HLxI2CHL
HPB-ALL
ME62A12HLxI2CHL
CHO transfectadas con c-MET de macaco
ME62A12HLxI2CHL
4119LnPx
ME62A12HLxI2CHL

Figura 13a

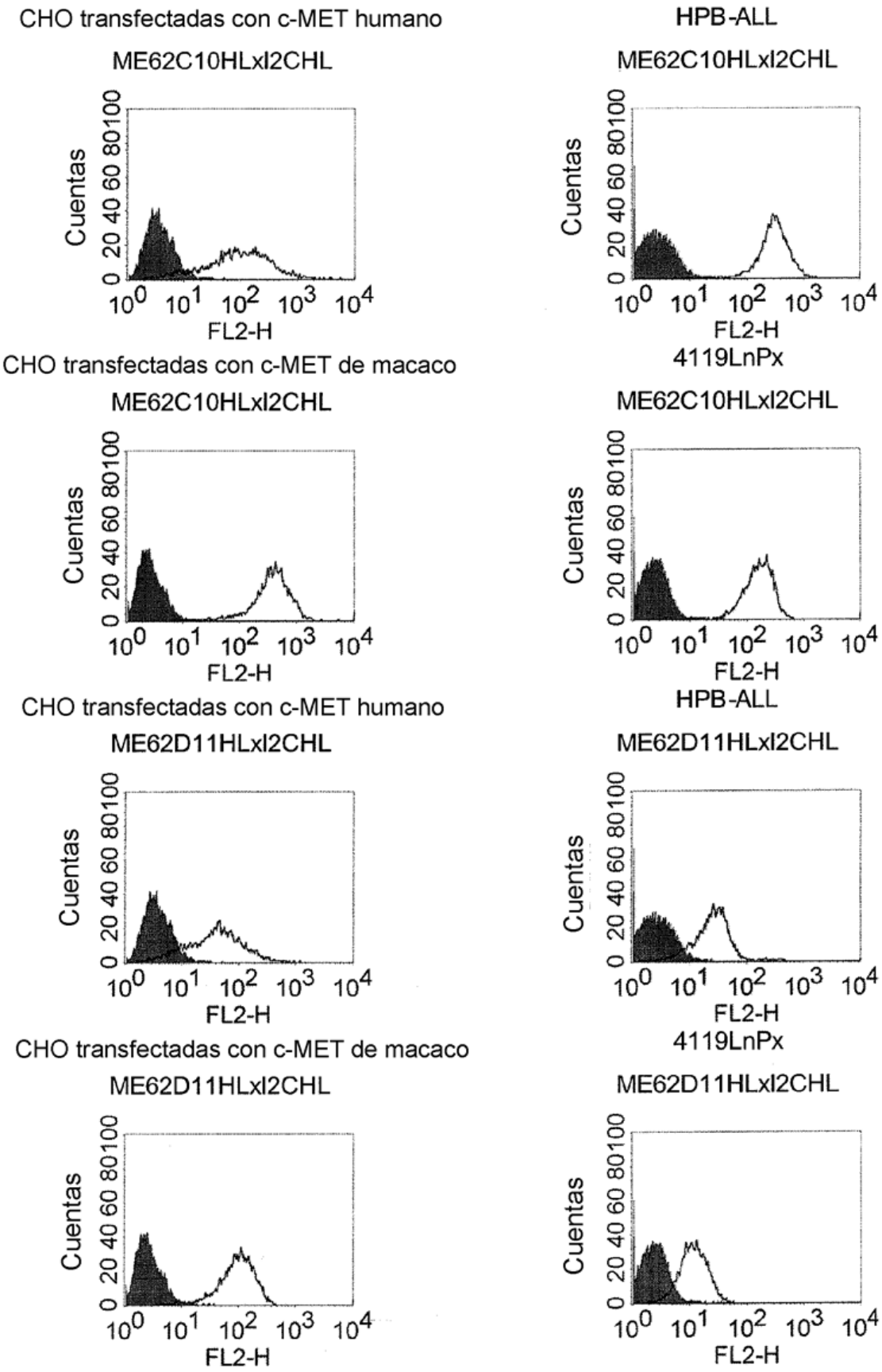

CHO transfectadas con c-MET humano
ME62C10HLxI2CHL
HPB-ALL
ME62C10HLxI2CHL
Cuentas
0 20 40 60 80100
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4
FL2-H
4119LnPx
CHO transfectadas con c-MET de macaco
ME62C10HLxI2CHL
ME62C10HLxI2CHL
CHO transfectadas con c-MET humano
ME62D11HLxI2CHL
HPB-ALL
ME62D11HLxI2CHL
CHO transfectadas con c-MET de macaco
4119LnPx
ME62D11HLxI2CHL
ME62D11HLxI2CHL

Figura 13b

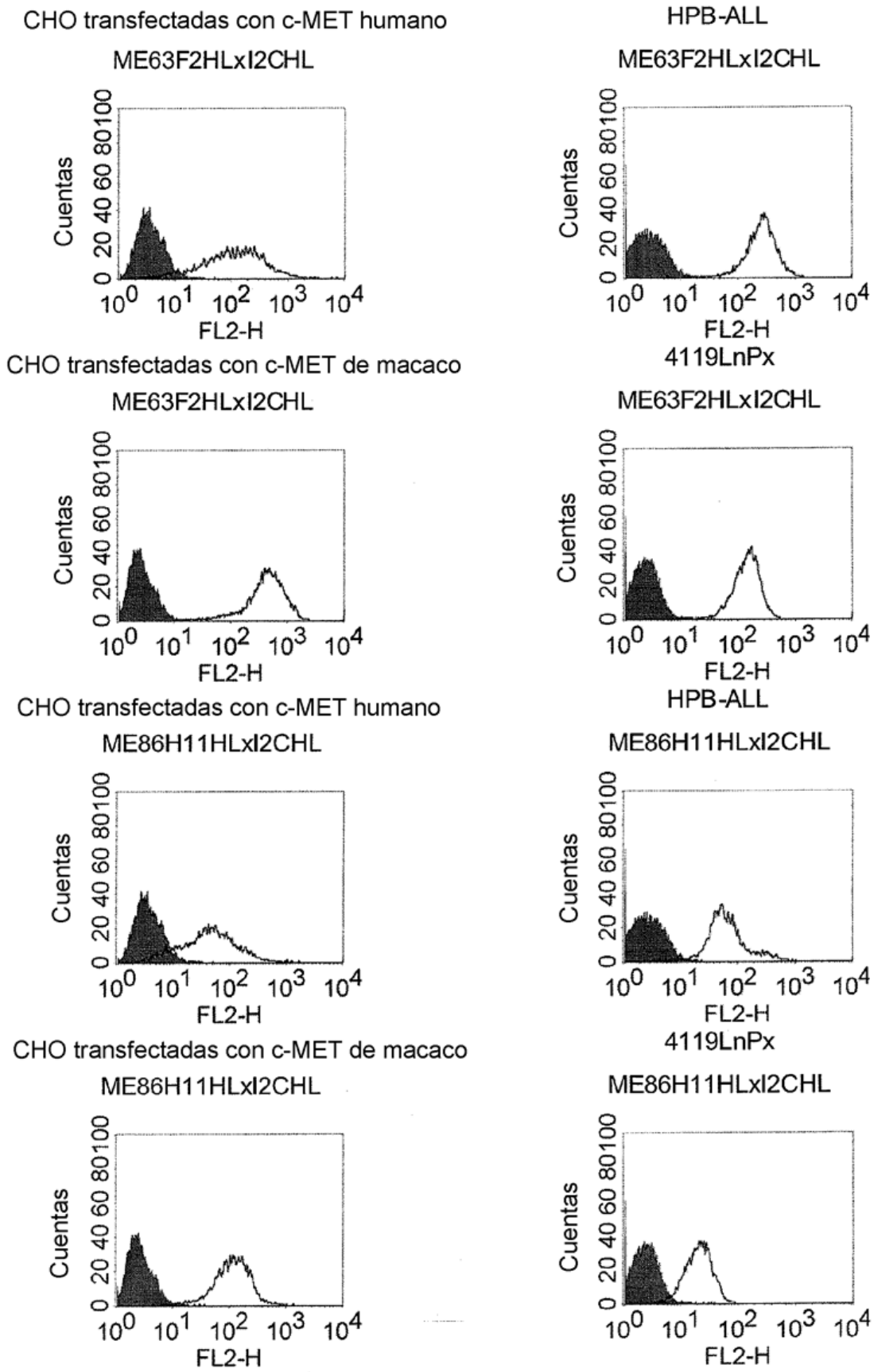

CHO transfectadas con c-MET humano
ME63F2HLxI2CHL
HPB-ALL
ME63F2HLxI2CHL
Cuentas
0 20 40 60 80100
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4
FL2-H
4119LnPx
CHO transfectadas con c-MET de macaco
ME63F2HLxI2CHL
ME63F2HLxI2CHL
CHO transfectadas con c-MET humano
ME86H11HLxI2CHL
HPB-ALL
ME86H11HLxI2CHL
CHO transfectadas con c-MET de macaco
ME86H11HLxI2CHL
4119LnPx
ME86H11HLxI2CHL

Figura 13c

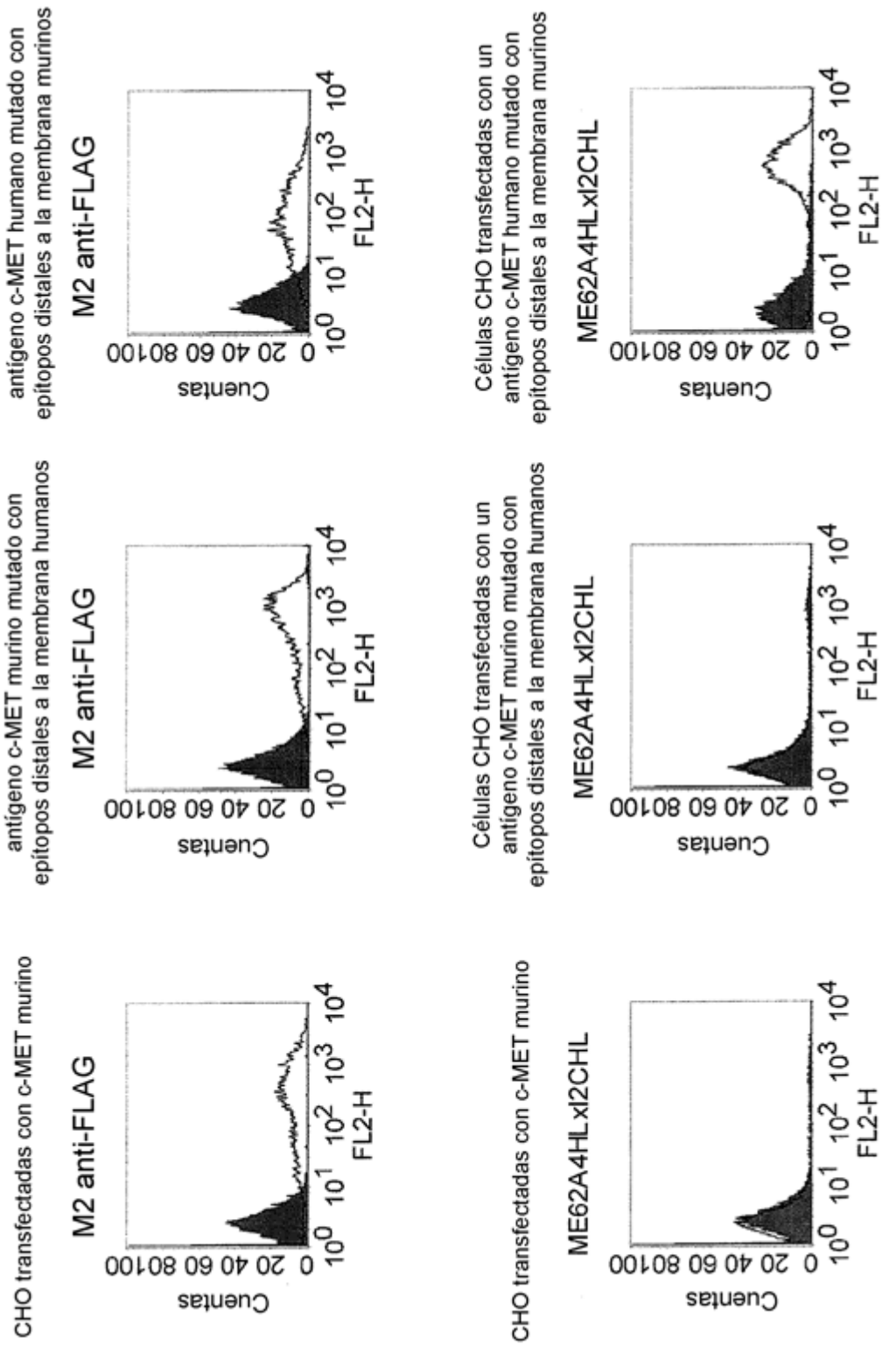

CHO transfectadas con c-MET murino
M2 anti-FLAG
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
M2 anti-FLAG
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
M2 anti-FLAG
Cuentas
FL2-H
CHO transfectadas con c-MET murino
ME62A4HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
ME62A4HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
ME62A4HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H

Figura 14a

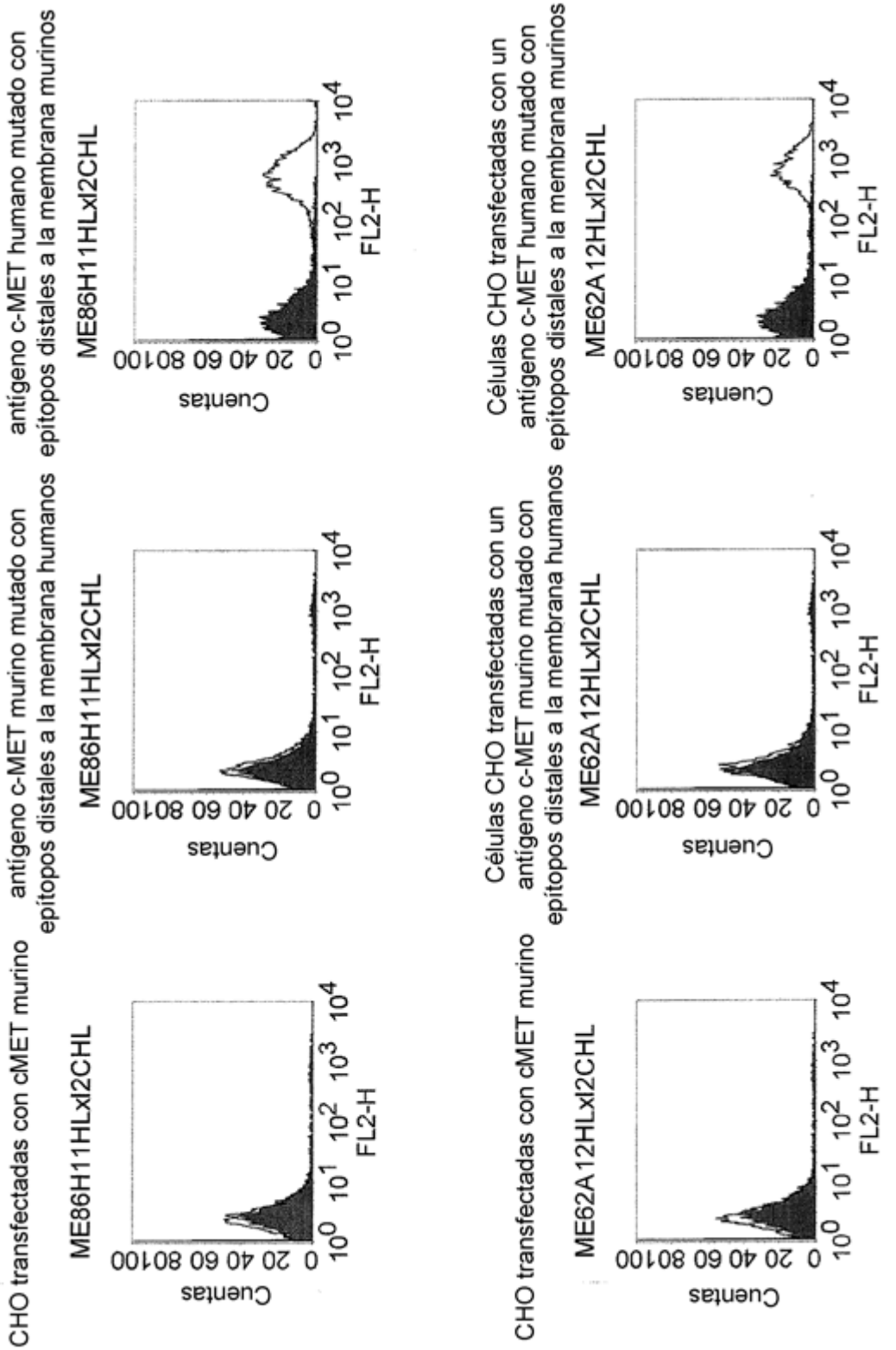

CHO transfectadas con cMET murino
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
ME86H11HLxl2CHL
ME62A12HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H
0
20
40
60
80
100
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4

Figura 14b

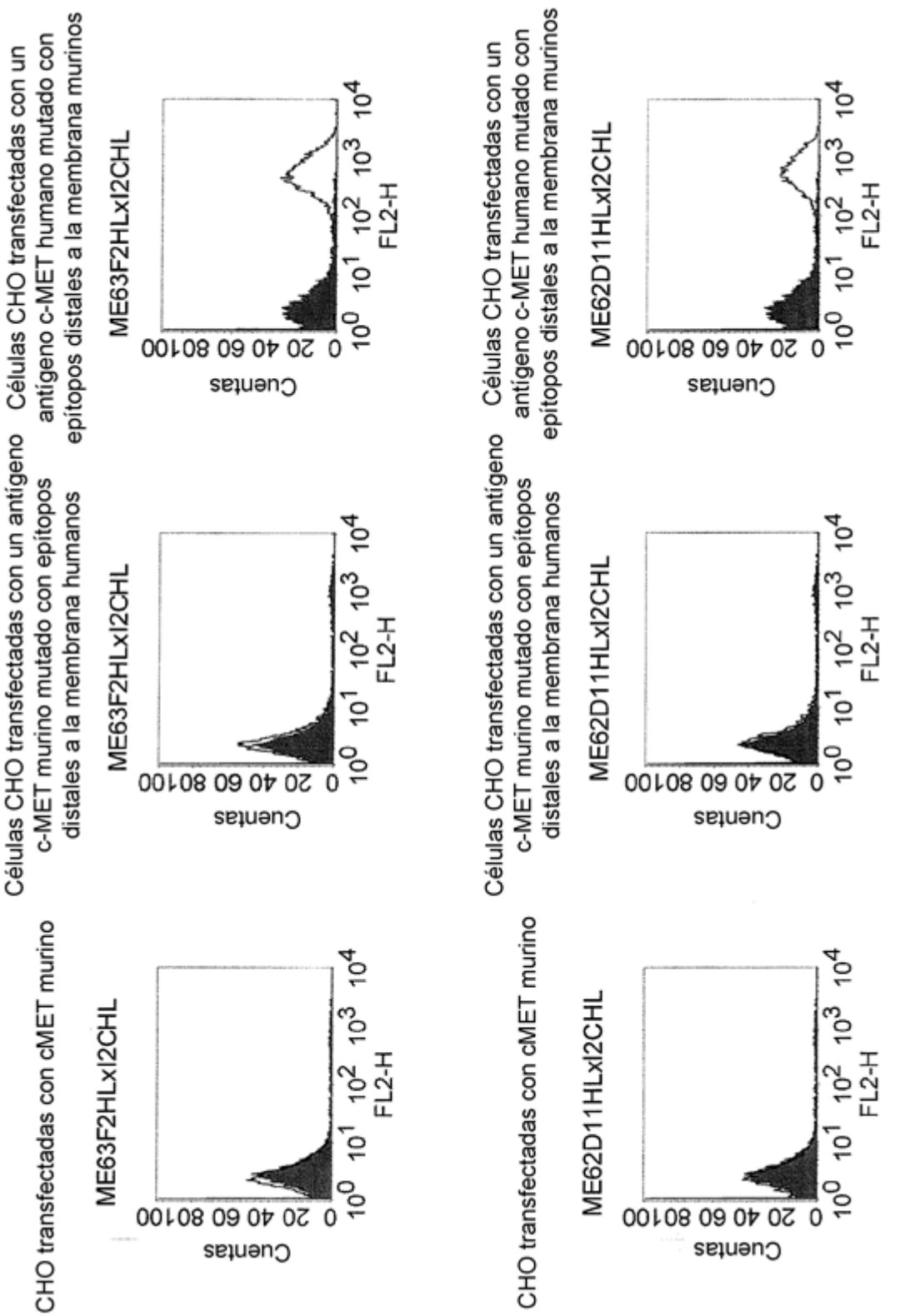

CHO transfectadas con cMET murino
ME63F2HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
ME63F2HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
ME63F2HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H
CHO transfectadas con cMET murino
ME62D11HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
ME62D11HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
ME62D11HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H

Figura 14c

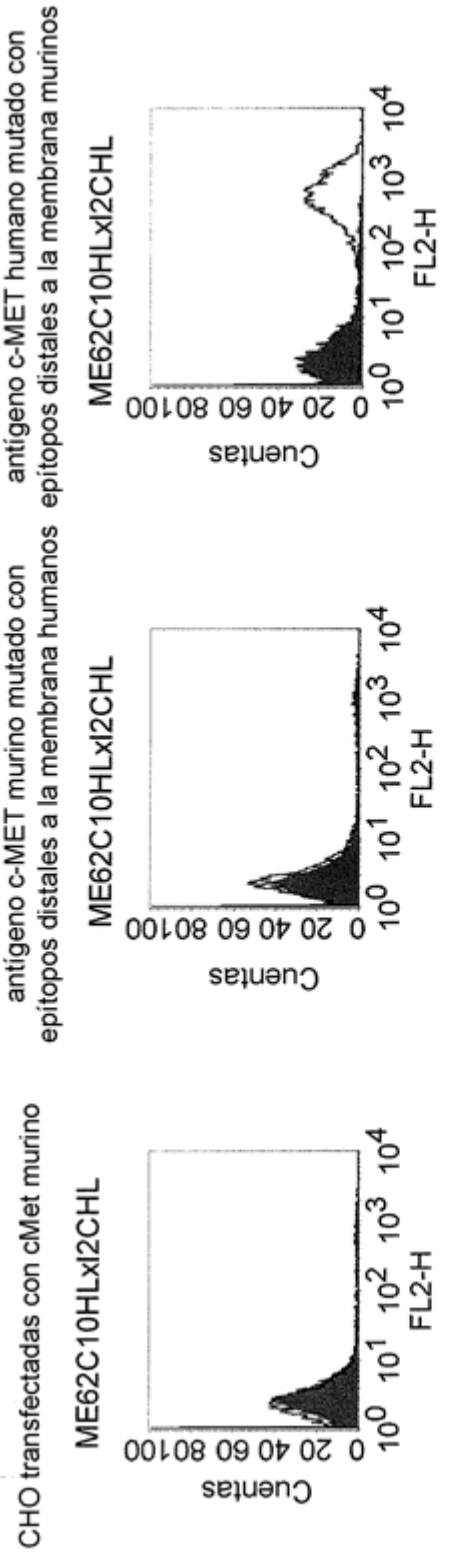
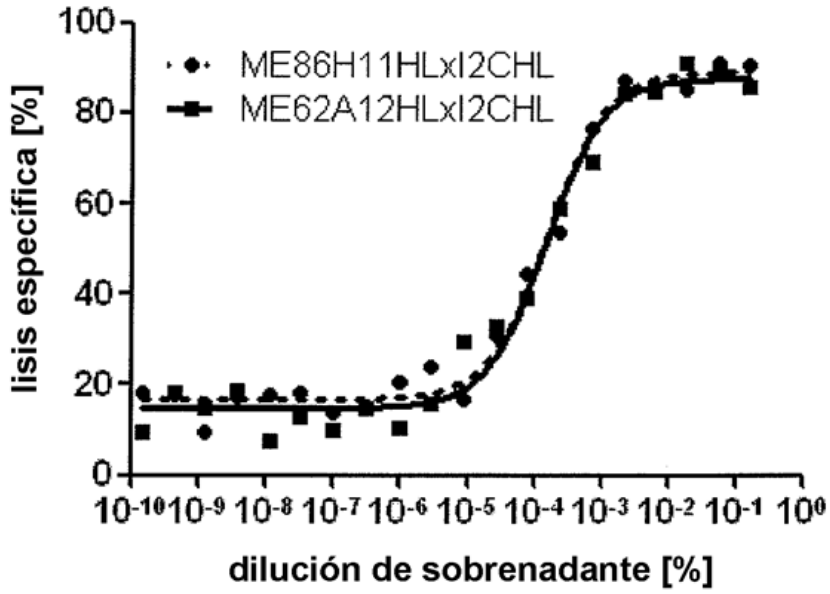

CHO transfectadas con cMet murino
ME62C10HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
ME62C10HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
ME62C10HLxl2CHL
Cuentas
FL2-H

Figura 14d

Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con c-MET humano



Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con c-MET humano

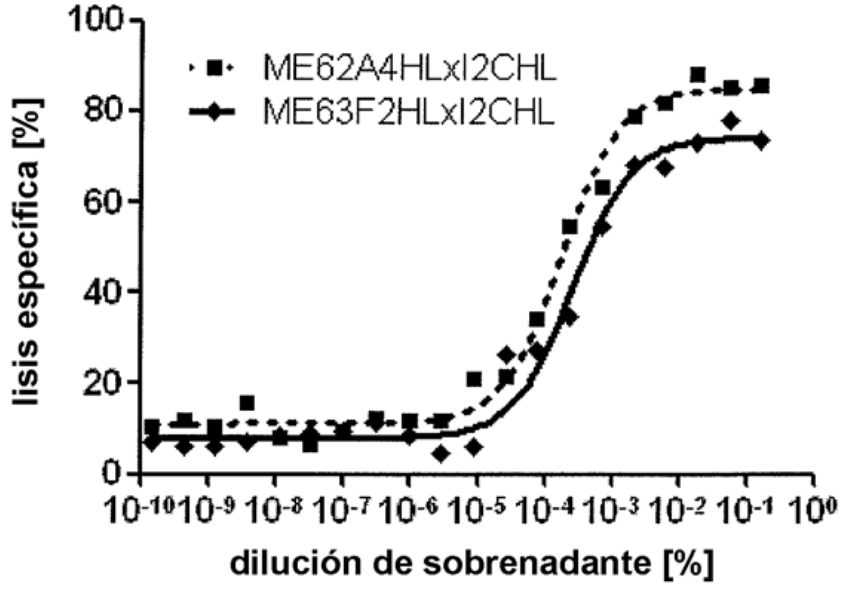
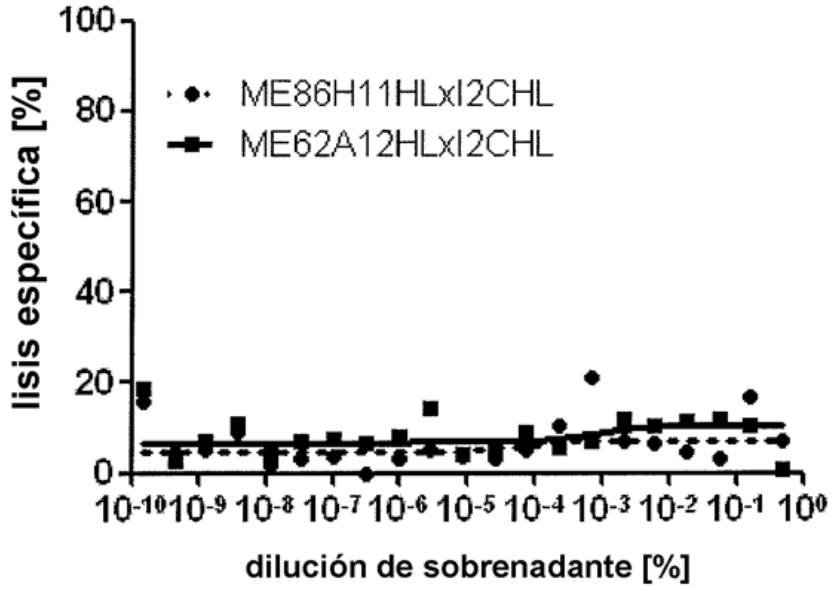


Figura 15a

Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con c-MET murino



Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con c-MET murino

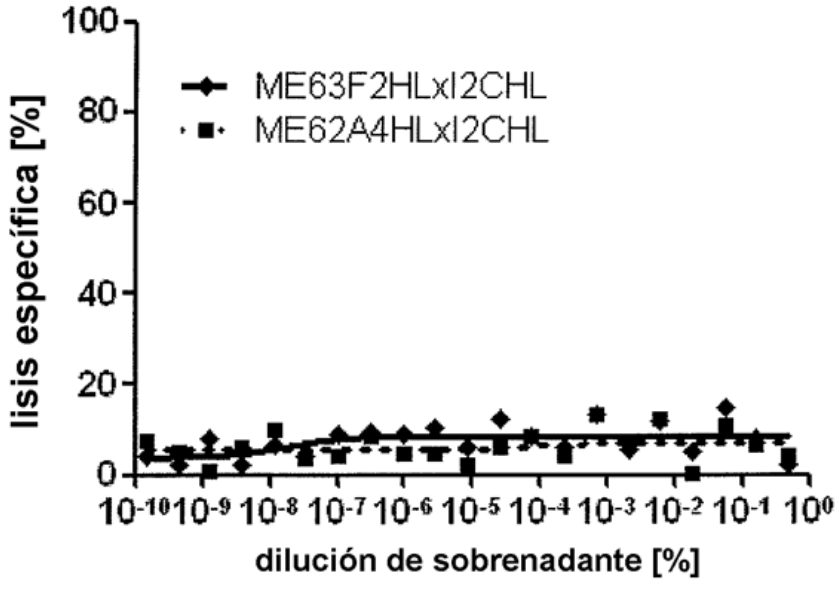
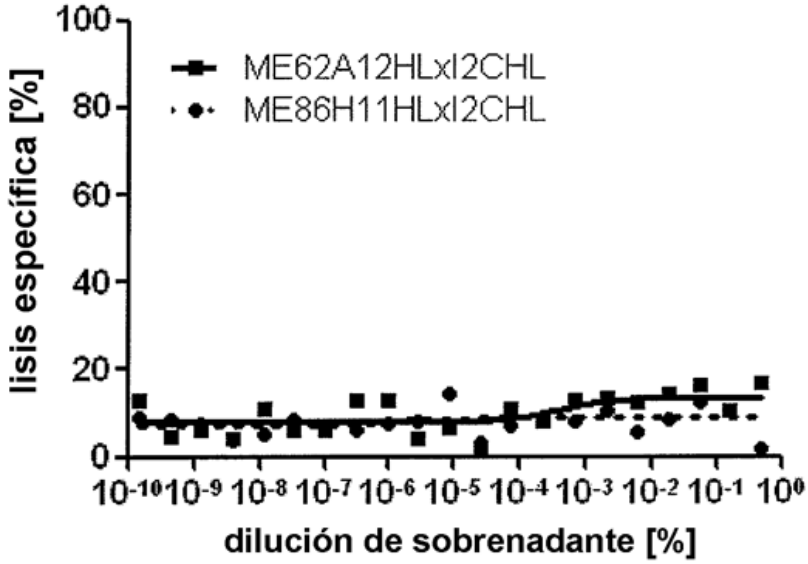


Figura 15b

Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos



Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con el antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

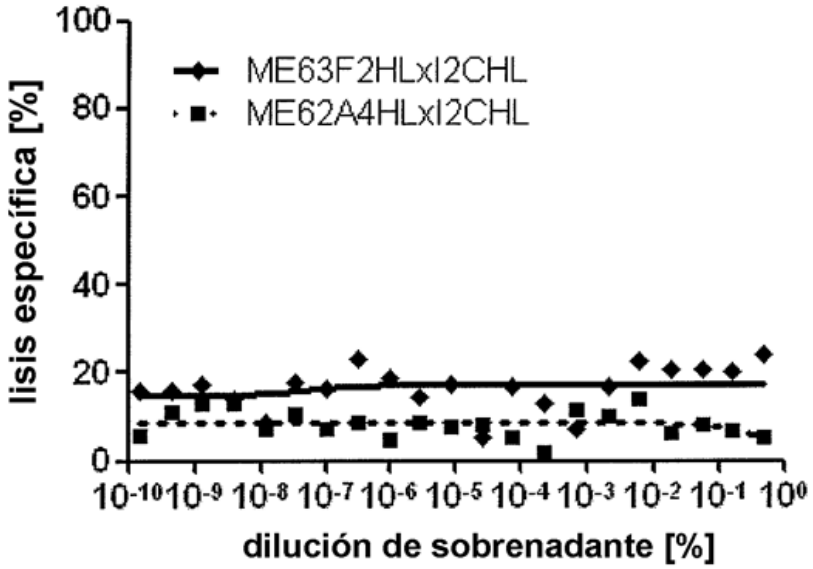
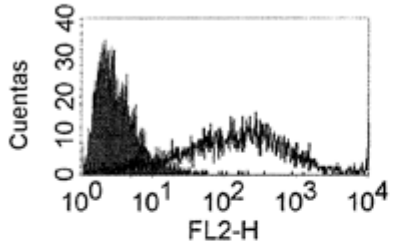


Figura 15c

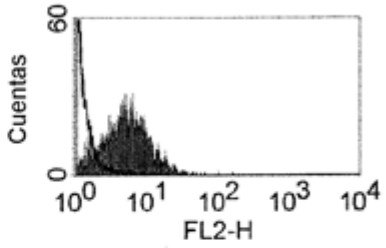
CHO transfectadas con cMET humano

ME75H6HL



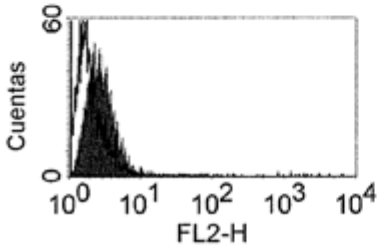
CHO transfectadas con cMET murino

ME75H6HL



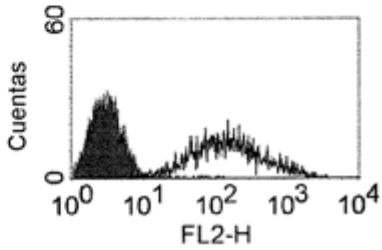
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

ME75H6HL



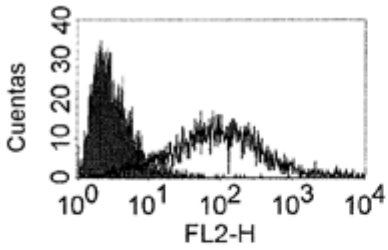
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

ME75H6HL



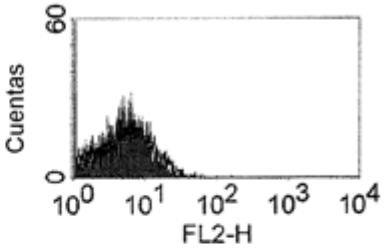
CHO transfectadas con cMET humano

ME99B1HL



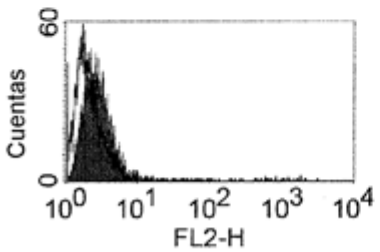
CHO transfectadas con cMET murino

ME99B1HL



Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

ME99B1HL



Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

ME99B1HL

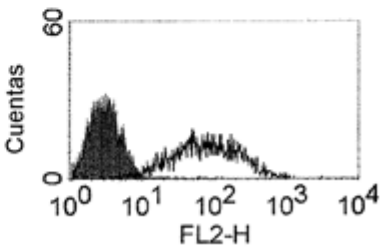


Figura 16a

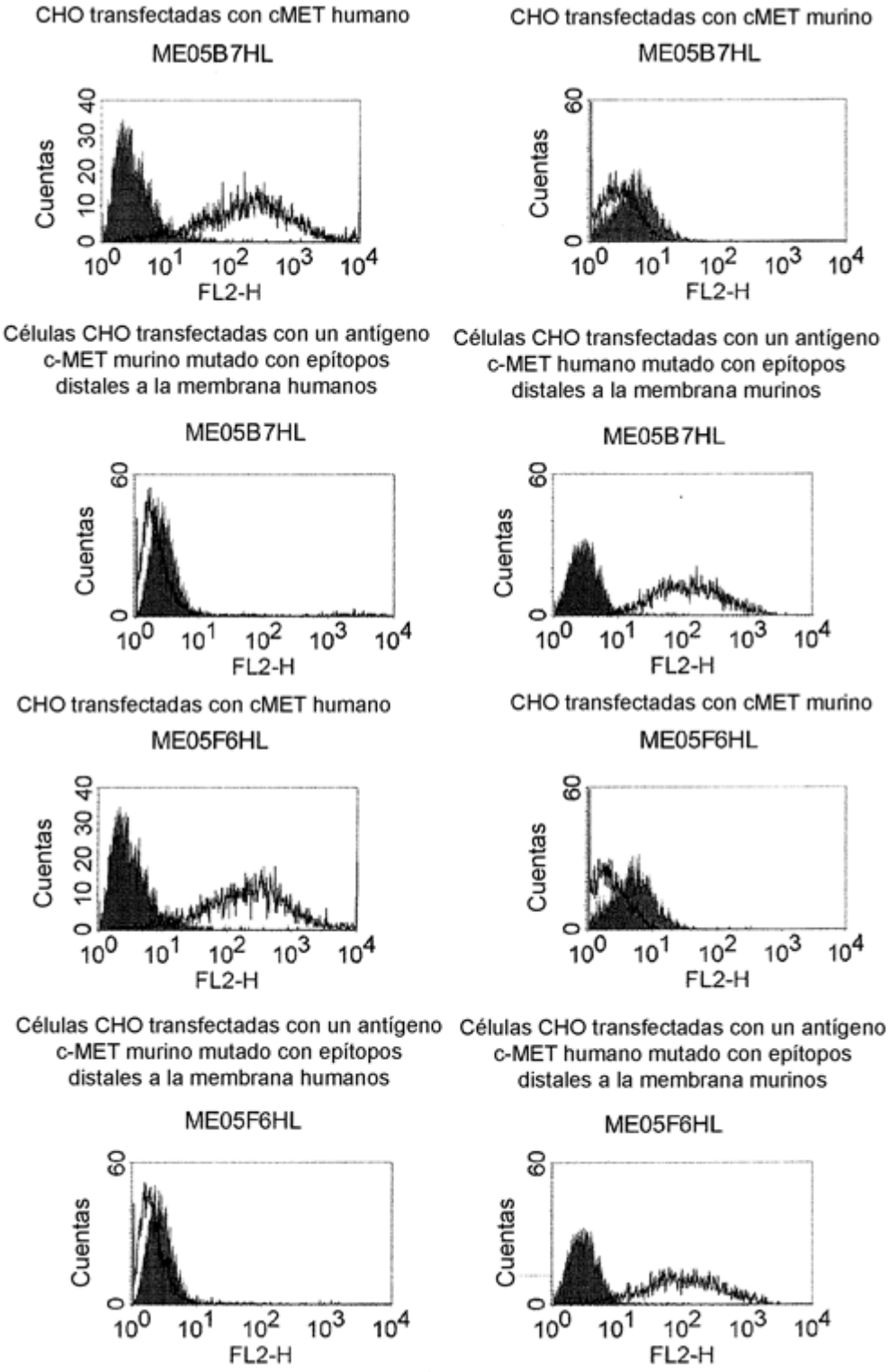
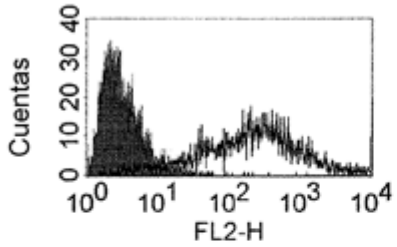

CHO transfectadas con cMET humano
ME05B7HL
Cuentas
FL2-H
CHO transfectadas con cMET murino
ME05B7HL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
ME05B7HL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
ME05B7HL
Cuentas
FL2-H
CHO transfectadas con cMET humano
ME05F6HL
Cuentas
FL2-H
CHO transfectadas con cMET murino
ME05F6HL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
ME05F6HL
Cuentas
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
ME05F6HL
Cuentas
FL2-H

Figura 16b

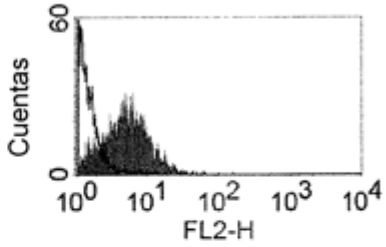
CHO transfectadas con cMET humano

ME06B7HL



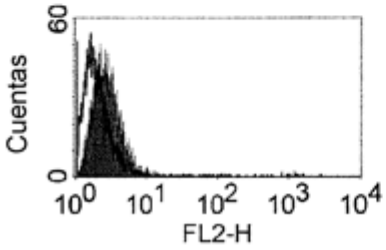
CHO transfectadas con cMET murino

ME06B7HL



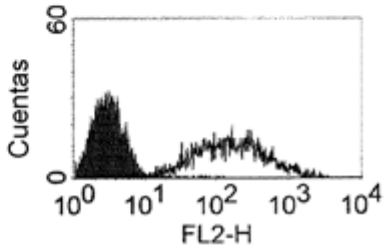
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

ME06B7HL



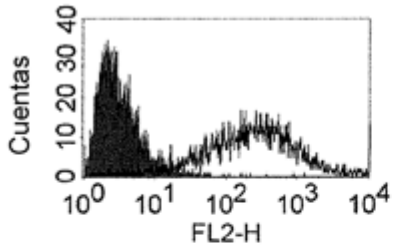
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

ME06B7HL



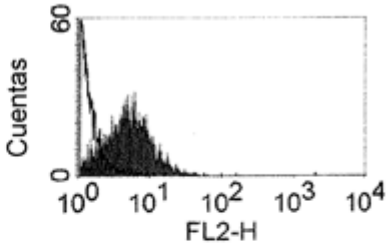
CHO transfectadas con cMET humano

ME06C6HL



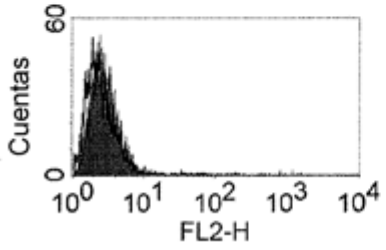
CHO transfectadas con cMET murino

ME06C6HL



Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

ME06C6HL



Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

ME06C6HL

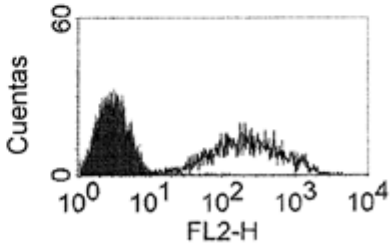
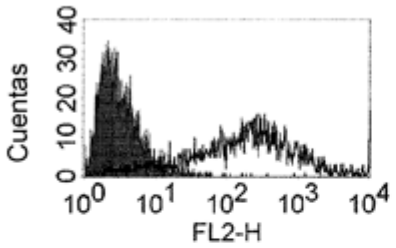


Figura 16c

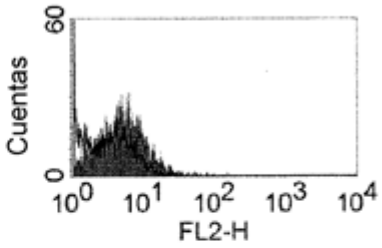
CHO transfectadas con cMET humano

ME06C7HL



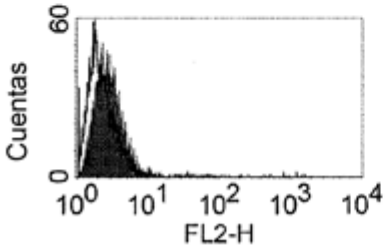
CHO transfectadas con cMET murino

ME06C7HL



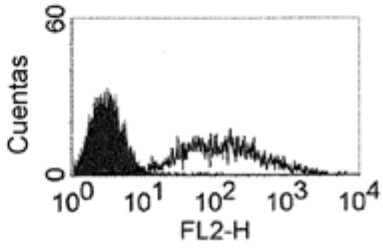
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

ME06C7HL



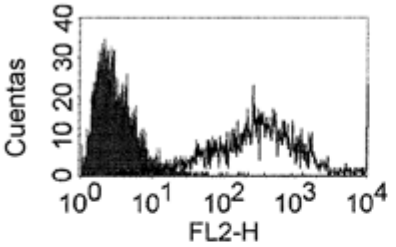
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

ME06C7HL



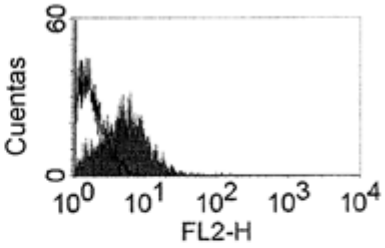
CHO transfectadas con cMET humano

ME06D1HL



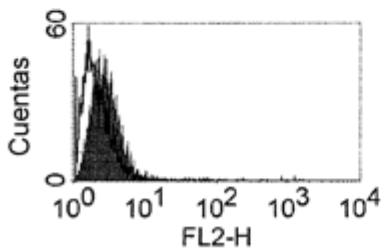
CHO transfectadas con cMET murino

ME06D1HL



Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

ME06D1HL



Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

ME06D1HL

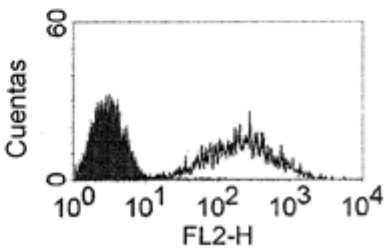
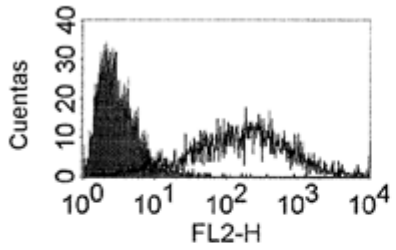


Figura 16d

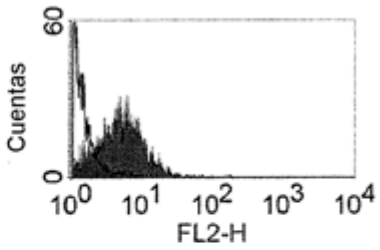
CHO transfectadas con cMET humano

ME06D2HL



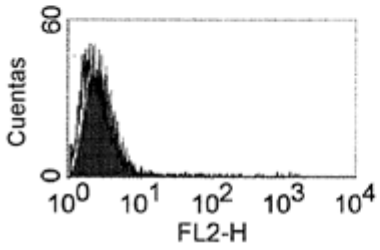
CHO transfectadas con cMET murino

ME06D2HL



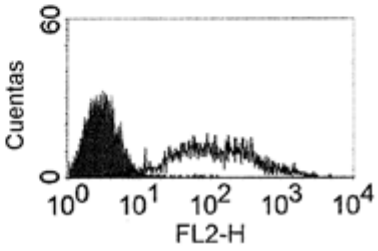
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

ME06D2HL



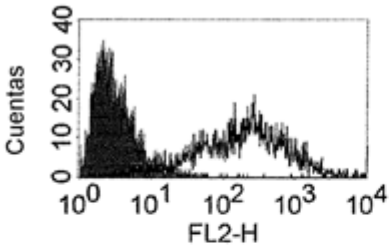
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

ME06D2HL



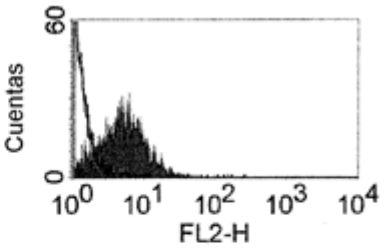
CHO transfectadas con cMET humano

ME06E10HL



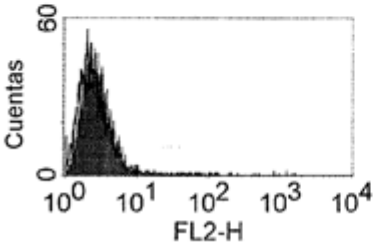
CHO transfectadas con cMET murino

ME06E10HL



Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos

ME06E10HL



Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos

ME06E10HL

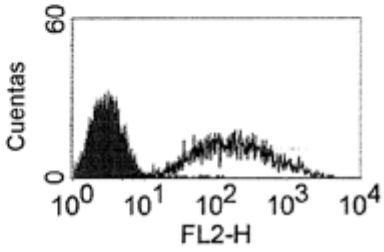


Figura 16e

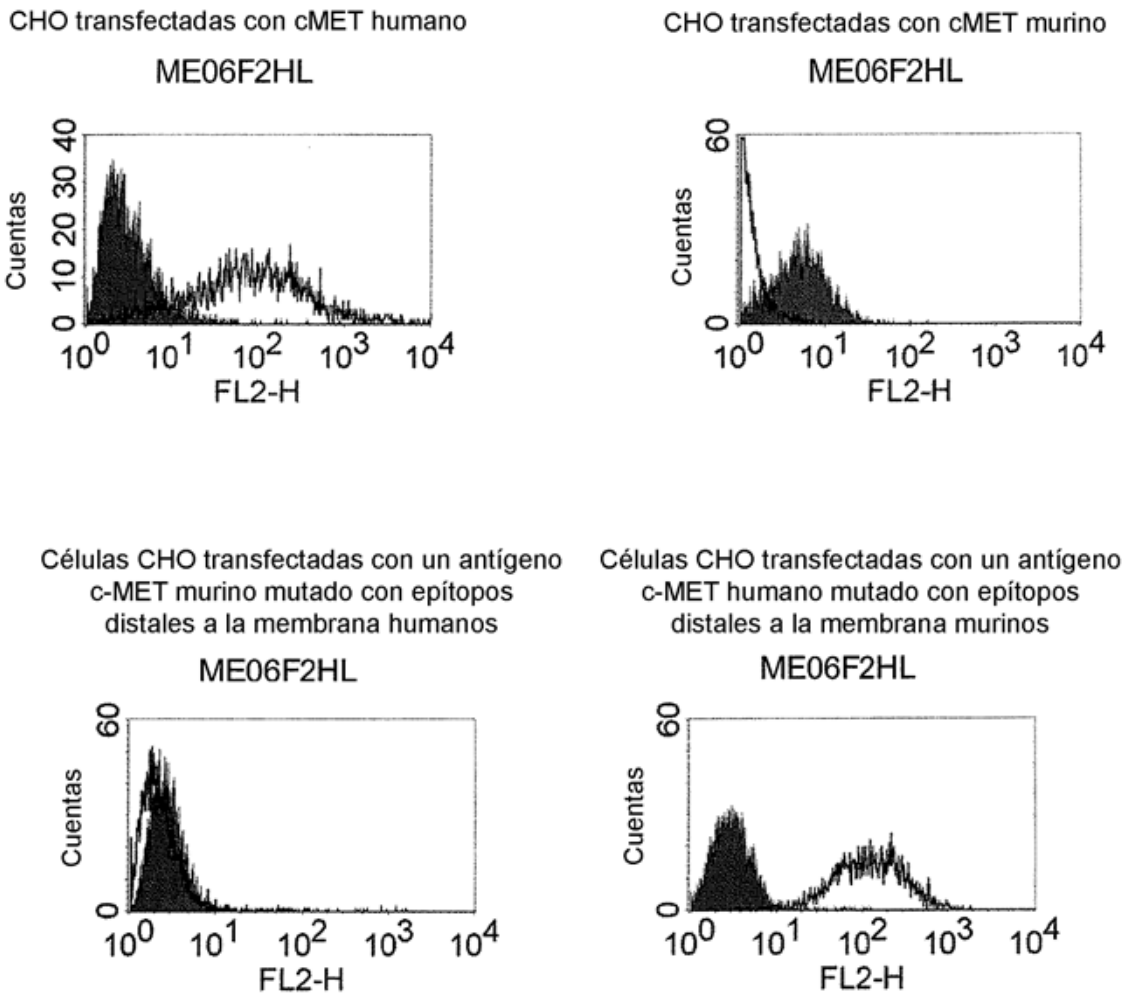
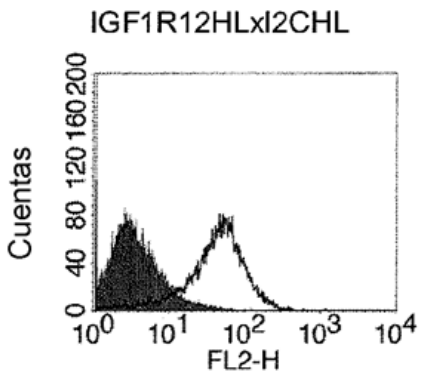
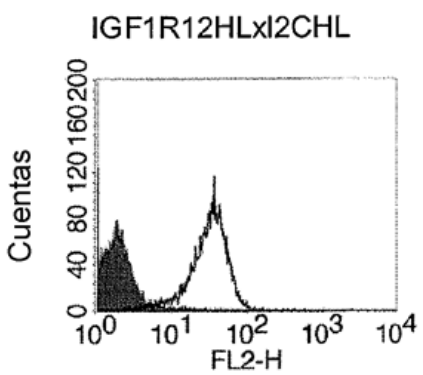

CHO transfectadas con cMET humano
ME06F2HL
Cuentas
0 10 20 30 40
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4
FL2-H
CHO transfectadas con cMET murino
ME06F2HL
Cuentas
0 60
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
ME06F2HL
Cuentas
0 60
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4
FL2-H
Células CHO transfectadas con un antígeno c-MET humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
ME06F2HL
Cuentas
0 60
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4
FL2-H

Figura 16f

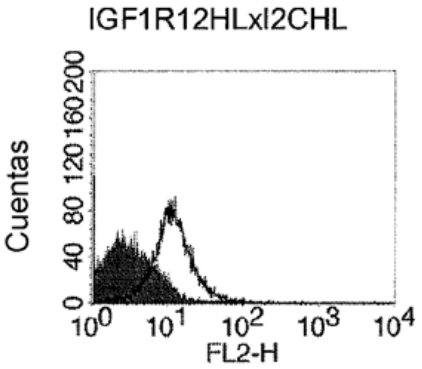
CHO tranfectadas con IGF-1R humano



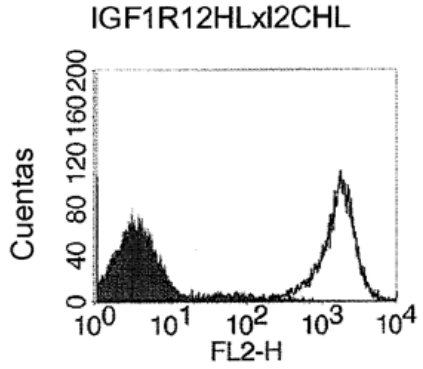
HPB-ALL



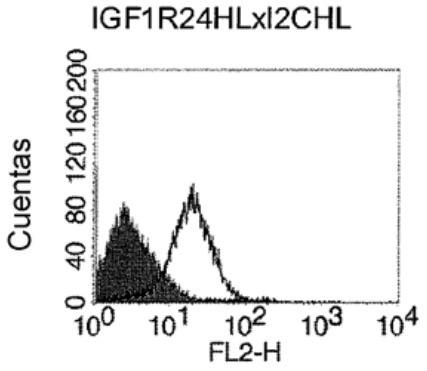
CHO transfectadas con IGF-1R de macaco



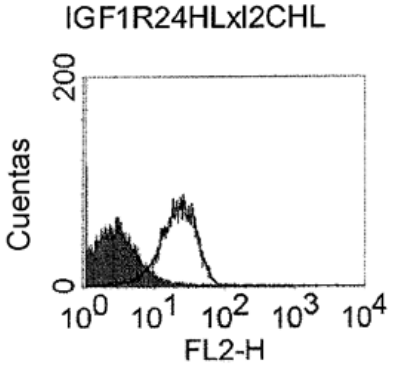
4119LnPx



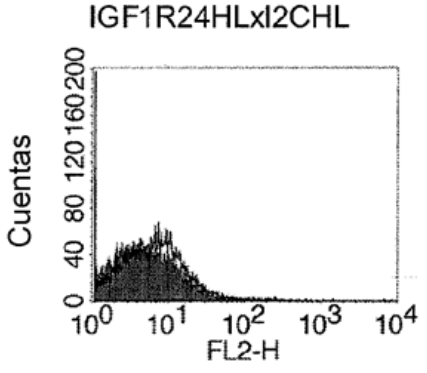
CHO transfectadas con IGF-1R humano



HPB-ALL



CHO transfectadas con IGF-1R de macaco



4119LnPx

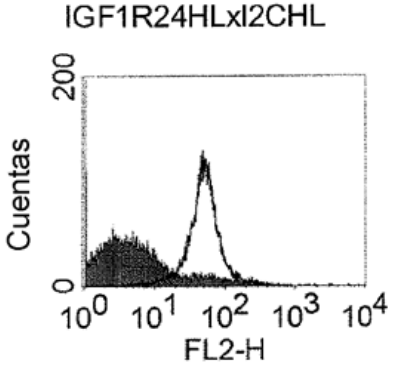


Figura 17

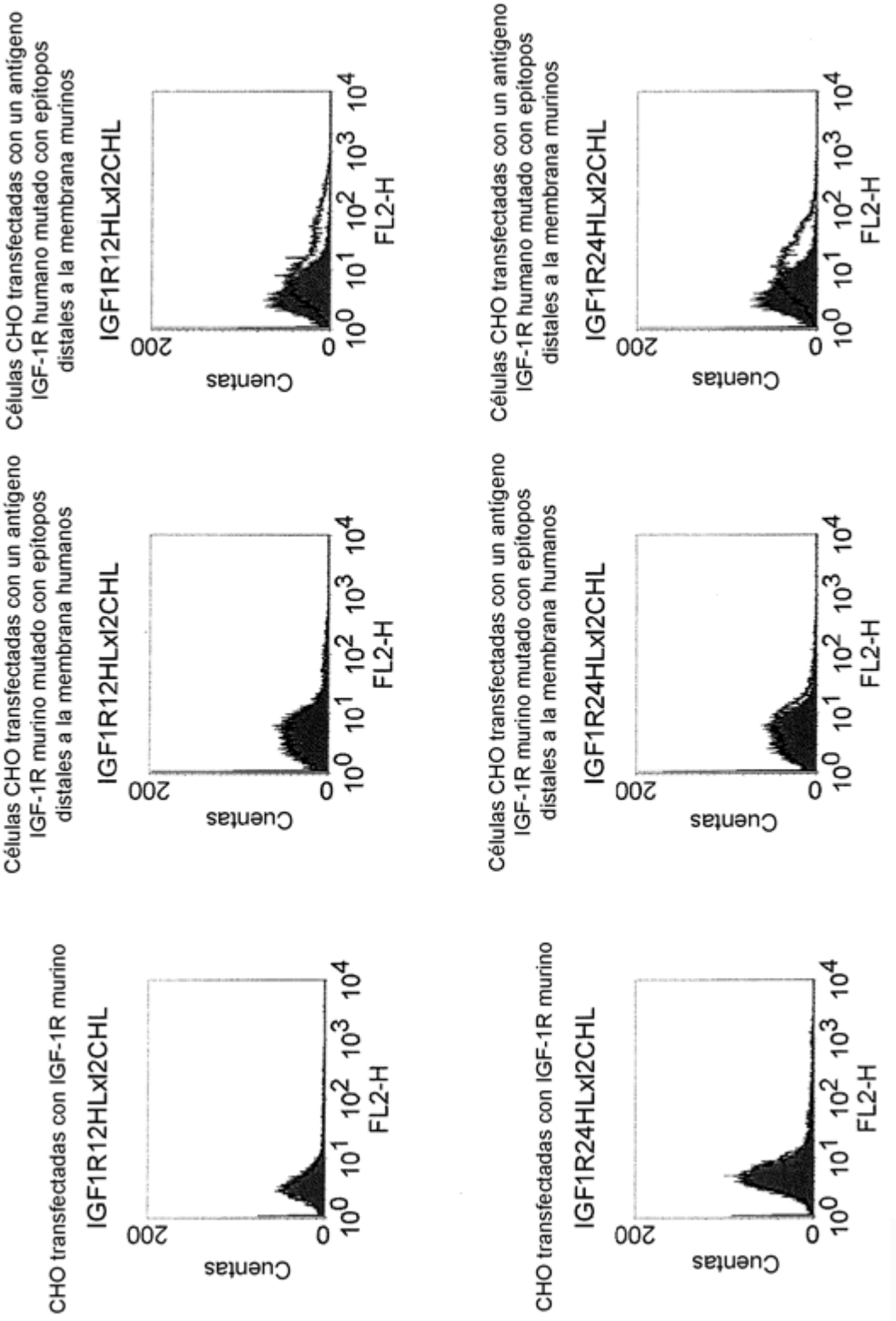

CHO transfectadas con IGF-1R murino
IGF1R12HLxl2CHL
Células CHO transfectadas con un antígeno IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
IGF1R12HLxl2CHL
Células CHO transfectadas con un antígeno IGF-1R humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
IGF1R12HLxl2CHL
CHO transfectadas con IGF-1R murino
IGF1R24HLxl2CHL
Células CHO transfectadas con un antígeno IGF-1R murino mutado con epítopos distales a la membrana humanos
IGF1R24HLxl2CHL
Células CHO transfectadas con un antígeno IGF-1R humano mutado con epítopos distales a la membrana murinos
IGF1R24HLxl2CHL
Cuentas
200
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4
FL2-H

Figura 18

Células T efectoras: PBMC humanas con reducción de CD4/CD56 estimuladas
Células diana: CHO transfectadas con IGF-1R humano

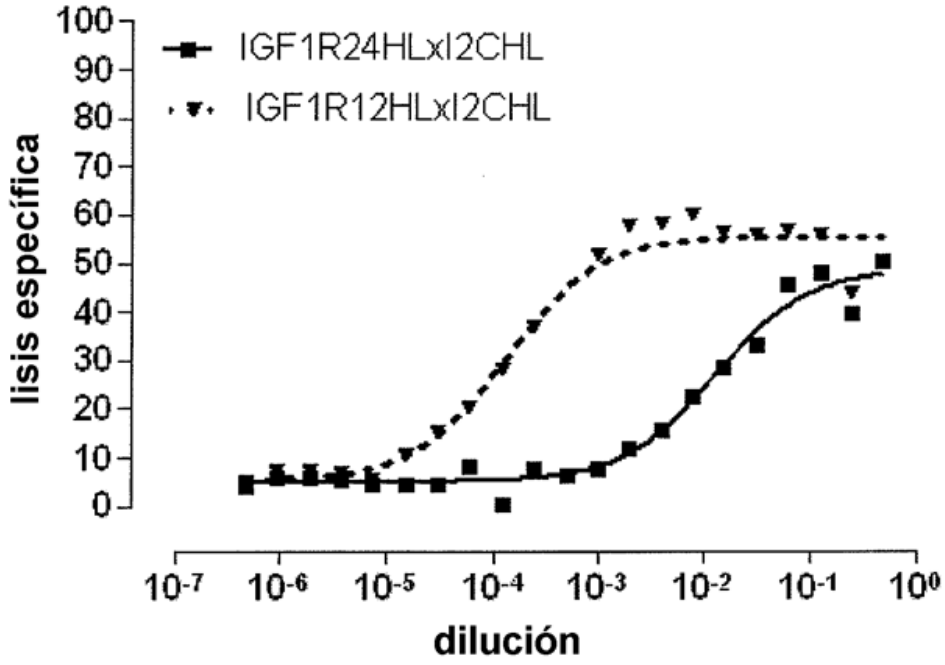


Figura 19

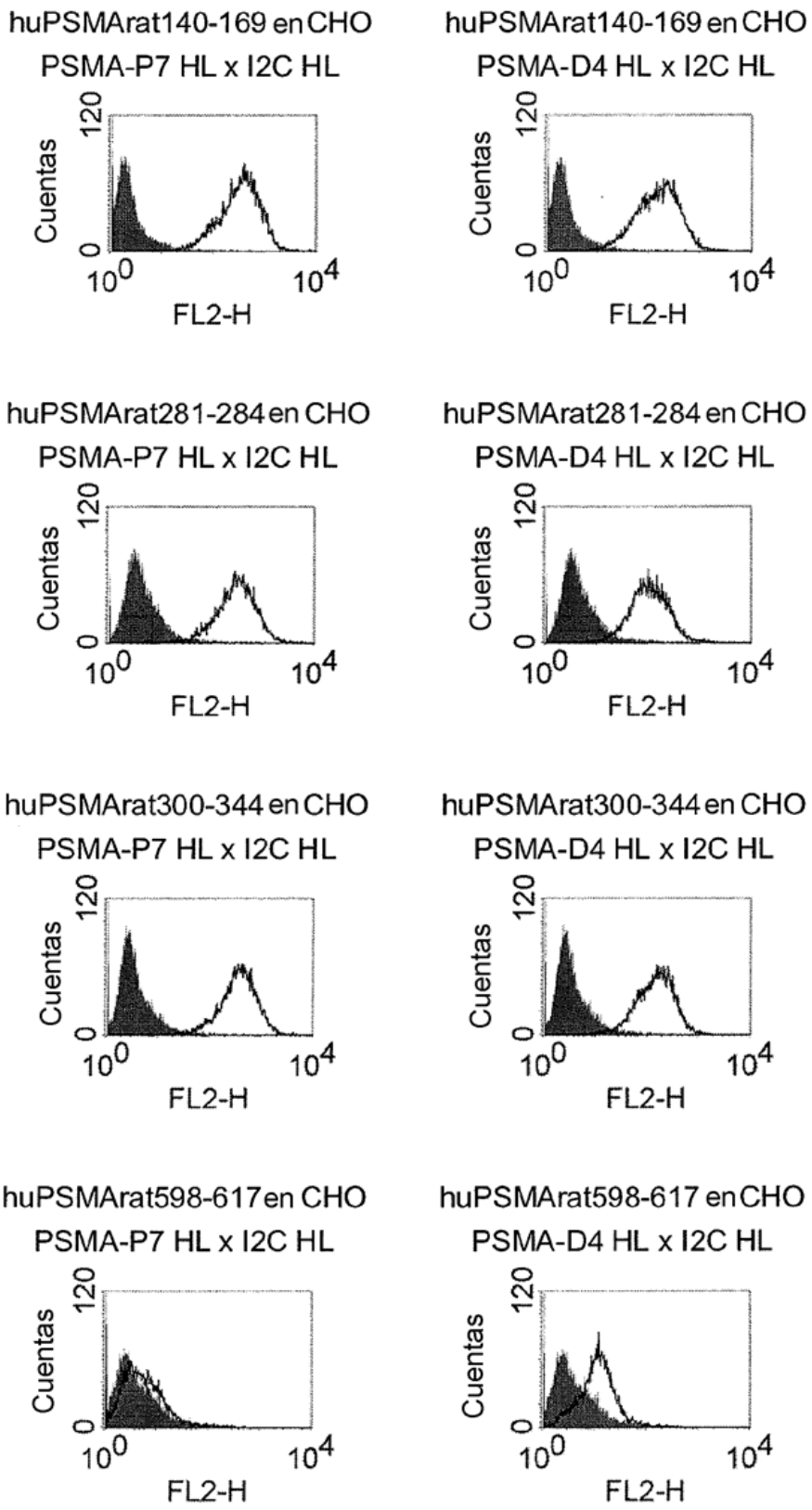

huPSMArat140-169 en CHO
PSMA-P7 HL x I2C HL
huPSMArat140-169 en CHO
PSMA-D4 HL x I2C HL
huPSMArat281-284 en CHO
PSMA-P7 HL x I2C HL
huPSMArat281-284 en CHO
PSMA-D4 HL x I2C HL
huPSMArat300-344 en CHO
PSMA-P7 HL x I2C HL
huPSMArat300-344 en CHO
PSMA-D4 HL x I2C HL
huPSMArat598-617 en CHO
PSMA-P7 HL x I2C HL
huPSMArat598-617 en CHO
PSMA-D4 HL x I2C HL
Cuentas
120
0
10^0
10^4
FL2-H

Figura 20a

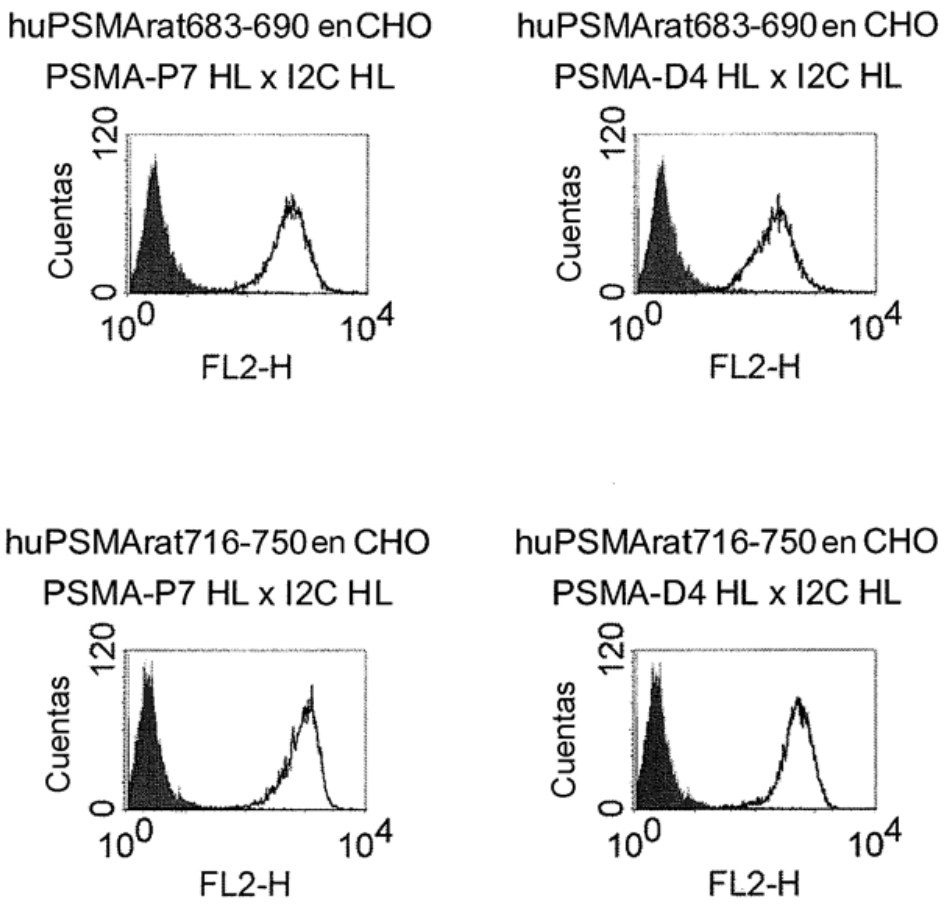

huPSMArat683-690 en CHO
PSMA-P7 HL x I2C HL
Cuentas
120
0
10^0
10^4
FL2-H
huPSMArat683-690 en CHO
PSMA-D4 HL x I2C HL
Cuentas
120
0
10^0
10^4
FL2-H
huPSMArat716-750 en CHO
PSMA-P7 HL x I2C HL
Cuentas
120
0
10^0
10^4
FL2-H
huPSMArat716-750 en CHO
PSMA-D4 HL x I2C HL
Cuentas
120
0
10^0
10^4
FL2-H

Figura 20b

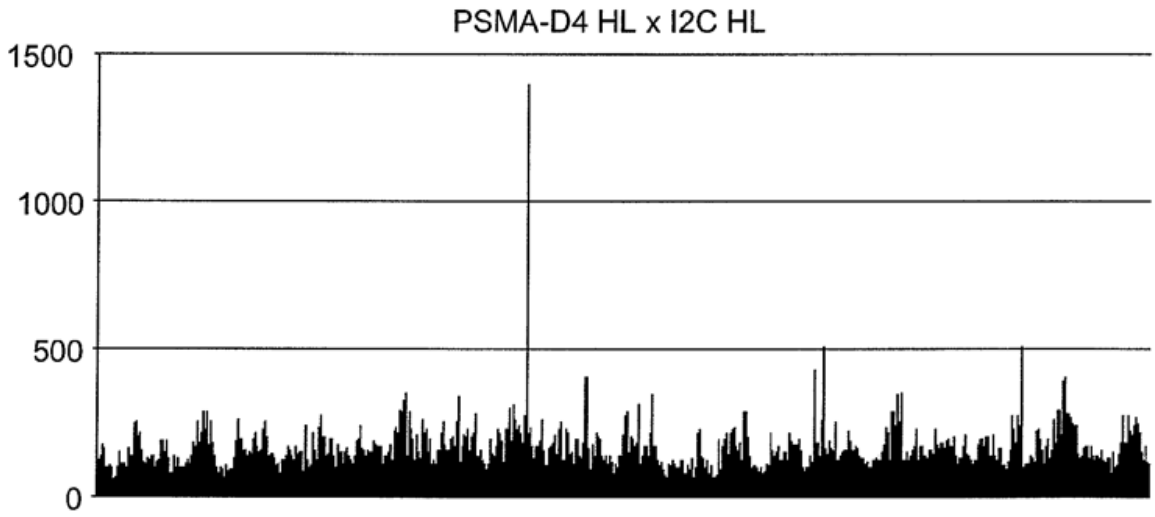


Figura 21

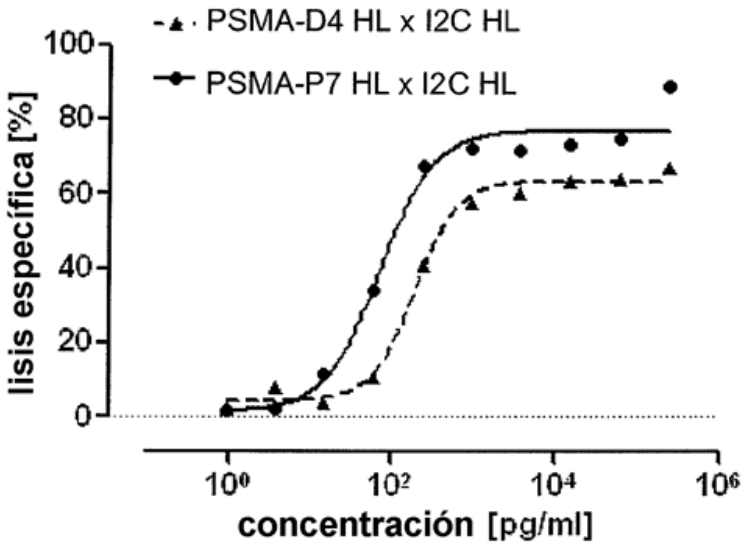


Figura 22